

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie  
und Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risiken durch Masern

Risks by Measles

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Bühl

Datum der Promotion: 23. März 2024



# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Das Masernvirus.....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Aufbau des Virus .....	4
1.1.2 Natürliche Infektion, Replikationszyklus und erste Abwehr .....	4
1.1.3 Epidemiologie der Masern.....	6
1.1.4 WHO-Ziele zur Bekämpfung der Masern .....	8
1.1.5 Prophylaxe gegen Masern durch Impfung .....	9
1.1.5.1 Impfeempfehlungen in Deutschland .....	10
1.1.5.1.1 Besondere Situation ungeimpfter Kleinkinder .....	10
1.1.5.2 Risiken der Impfung.....	11
1.1.6 Risiken durch die Maserninfektion.....	12
1.1.6.1 Verschiedene Formen der Enzephalitis.....	12
1.1.6.2 Immunamnesie nach Maserninfektion.....	14
1.1.7 Fragestellungen.....	14
<b>2 Methodik .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 1. Studie: „Specifically increased rate of infections in children post measles in a high resource setting” .....</b>	<b>15</b>
2.1.1 Studienpopulation innerhalb des Berliner Masernausbruchs .....	15
2.1.2 Fallgruppe.....	16
2.1.3 Kontrollgruppen .....	16
2.1.4 Studiendesign.....	17
2.1.5 Statistische Analyse .....	17
<b>2.2 2. Studie: Wann nach intravenösem IgG aktiv gegen Masern impfen? - “Wann impfen nach IVIG?” .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Studiendesign.....	18
2.2.2 Partnerklinik-Rekrutierung und Studie durch die Erhebungseinheit für seltene Erkrankungen in Deutschland (ESPED).....	19
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>

<b>3.1</b>	<b>1. Studie: „Specifically increased rate of infections in children post measles in a high resource setting”</b> .....	<b>21</b>
3.1.1	Studienpopulation.....	21
3.1.1.1	Fälle .....	21
3.1.1.2	Vergleich der Fallgruppe mit der Gesamtheit der mit Masern infizierten Kindern in Berlin während der Epidemie .....	21
3.1.1.3	Kontrollen.....	24
3.1.2	Wiedervorstellungen.....	25
3.1.2.1	Wochentage der Wiedervorstellungen .....	26
3.1.2.2	Wiedervorstellungen aufgrund von nicht-infektiösen Erkrankungen .....	26
3.1.2.3	Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen .....	30
3.1.2.3.1	Verteilung der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen über den Beobachtungszeitraum.....	32
3.1.2.3.2	Auswirkung der Schwere der initialen Erkrankung auf Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen .....	33
3.1.2.3.3	Schwere der Erkrankungen bei Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen.....	34
3.1.2.3.4	Auswirkung des MMR-Impfstatus auf Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen .....	34
<b>3.2</b>	<b>2. Studie: Wann nach intravenösem IgG aktiv gegen Masern impfen? - “Wann impfen nach IVIG“</b> .....	<b>35</b>
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2</b>	<b>Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand</b> .....	<b>37</b>
<b>4.3</b>	<b>Stärken und Schwächen der Studien</b> .....	<b>38</b>
4.3.1	1. Studie: „Specifically increased rate of infections in children post measles in a high resource setting” .....	38
4.3.2	2. Studie: Wann nach intravenösem IgG aktiv gegen Masern impfen? - “Wann impfen nach IVIG“ .....	40
<b>4.4</b>	<b>Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung</b> .....	<b>41</b>
<b>5</b>	<b><i>Schlussfolgerungen</i></b> .....	<b>43</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>44</b>
<b>7</b>	<b><i>Eidesstattliche Versicherung</i></b> .....	<b>49</b>
<b>8</b>	<b><i>Anteilerklärung an der erfolgten Publikation</i></b> .....	<b>50</b>
<b>9</b>	<b><i>Auszug aus der Journal Summary List</i></b> .....	<b>51</b>

---

<b>10</b>	<b><i>Druckexemplar der Publikation: „Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting”</i></b> .....	<b>52</b>
<b>11</b>	<b><i>Lebenslauf</i></b> .....	<b>59</b>
<b>12</b>	<b><i>Publikationsliste</i></b> .....	<b>61</b>
<b>13</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>62</b>

## Tabellenverzeichnis

<b><i>Tabelle 1: Patient*inneneigenschaften</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>Tabelle 2: Wiedervorstellungen</i></b> .....	<b>25</b>
<b><i>Tabelle 3: Nicht-infektiöse ICD-Diagnosen bei Wiedervorstellungen (WV)</i></b> .....	<b>27</b>
<b><i>Tabelle 4: Infektiöse ICD-Diagnosen bei Wiedervorstellungen (WV)</i></b> .....	<b>29</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Immunreaktion des Körpers auf das Masernvirus (A) und Krankheitsverlauf der Masern (B).</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildung 2: Reproduktionszahlen verschiedener Infektionserkrankungen.</b> .....	<b>7</b>
<b>Abbildung 3: Nationale Impfquoten im Jahr 2021 für zwei MMR-Impfungen nach Schätzungen der WHO/UNICEF.</b> .....	<b>9</b>
<b>Abbildung 4: Maserninzidenz und SSPE-Fälle in Deutschland.</b> .....	<b>13</b>
<b>Abbildung 5: Studiendesign „Specificly increased rate of infections in children post measles in a high resource setting”</b> .....	<b>18</b>
<b>Abbildung 6: Übersicht Studienablauf „Wann impfen nach IVIG?“ mit Anweisungen für die teilnehmende Klinik.</b> .....	<b>20</b>
<b>Abbildung 7: Altersverteilung der Studien- und Ausbruchspopulation in Jahren.</b>	<b>23</b>
<b>Abbildung 8: Verteilung der Studienpopulation nach Wohnbezirk über Berlin.</b> .....	<b>23</b>
<b>Abbildung 9: Verteilung der Studien- (orange) und Ausbruchspopulation (türkis) nach Wohnbezirk in Prozent.</b> .....	<b>24</b>
<b>Abbildung 10: Verteilung der Wiedervorstellungen über die Wochentage.</b> .....	<b>26</b>
<b>Abbildung 11: Relative Risiken für ambulante Wiedervorstellungen.</b> .....	<b>31</b>
<b>Abbildung 12: Anzahl der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen in Prozent pro Patient*in.</b> .....	<b>32</b>
<b>Abbildung 13: Verteilung der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen im Beobachtungszeitraum.</b> .....	<b>33</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay

ESPED = Erhebungseinheit für seltene Erkrankungen in Deutschland

F-Protein = Fusionsprotein

FRNT = Focus-Reduktions- und Neutralisationstest

H-Protein = Hämagglutinin

IgG = Immunglobulin G

IVIG = intravenöse Immunglobuline

kg KG = Kilogramm Körpergewicht

L-Protein = Large Protein

MMR = Masern-Mumps-Röteln

M-Protein = Matrixprotein

N-Protein = Nukleoprotein

Pat. = Patient\*innen

PEP = Postexpositionsprophylaxe

P-Protein = Phosphoprotein

RKI = Robert Koch- Institut

RNA = Ribonukleinsäure

ROI = „Return on Investment“

RR = relatives Risiko

SCID = schwerer kombinierter Immundefekt

SSPE = subakute sklerosierende Panenzephalitis

STIKO = Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut

WHO = Weltgesundheitsorganisation

WV = Wiedervorstellungen

ZNS = zentrales Nervensystem

## Zusammenfassung

Die Masern sind trotz Bemühungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) noch nicht eliminiert. Weltweit erkranken jährlich noch immer zwischen 7,5 und 10 Millionen Menschen. Komplikationen einer Maserninfektion umfassen während der akuten Erkrankung bakterielle Superinfektionen und Enzephalitiden. Im weiteren Verlauf tritt eine Schwächung des adaptiven Immunsystems auf. Dieses Phänomen wird als „Immunamnesie“ bezeichnet. Betroffen sind hauptsächlich Kinder. Als Prophylaxe gegen die Maserninfektion wird seit 1960 mit einer attenuierten Lebendvakzine gegen Masern geimpft. Säuglinge, welche aufgrund ihres Alters noch nicht gegen Masern geimpft werden können, sollen als Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach Masernexposition Immunglobuline intravenös (IVIG) erhalten.

Zur Beantwortung der Frage, ob Masern auch in einem Land mit qualitativ hoher medizinischer Versorgung zu einer für das Masernvirus spezifischen Immunamnesie führen, wurde der Masernausbruch 2014/2015 in Berlin ausgewertet. Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 250 Kinder, die sich während des Ausbruchs mit Masern in einer Berliner Kinderklinik vorstellten als Fälle, sowie 502 Kinder mit nicht-infektiösem und 498 mit infektiösem Vorstellungsgrund als Kontrollen eingeschlossen und in den Dokumentationssystemen der Kliniken für drei Jahre nachverfolgt. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder nach Masern ein erhöhtes relatives Risiko haben, sich erneut mit einer infektiösen Erkrankung vorzustellen (RR 1,6 (95% KI 1,4-2,0;  $p < 0,001$ ) bzw. 1,3 (95% KI 1,1-1,6;  $p = 0,002$ )). Es zeigte sich auch, dass zweimal gegen Masern geimpfte Kinder seltener erneut aufgrund von Infektionen vorstellig wurden als ungeimpfte Kinder (30% gegen 47%;  $p < 0,001$ ).

Eine prospektive Studie soll zur Beantwortung der Frage beitragen, wann nach IVIG-Gabe der bestmögliche Zeitpunkt für eine Masernimpfung ist, um einerseits das schutzlose Intervall möglichst kurz zu halten und andererseits den Impferfolg nicht zu gefährden. Eingeschlossen werden masernexponierte Säuglinge unter sechs Monaten, welche IVIG als PEP erhalten, sowie nicht gegen Masern geimpfte Kinder mit Kawasaki-Syndrom, welche IVIG als Therapie erhalten. Die ständige Impfkommission empfiehlt momentan einen Abstand von acht bzw. elf Monaten zwischen IVIG-Gabe und Masernimpfung. Sofern vier bzw. sechs Monate nach IVIG das Masern-IgG im Serum negativ ist, sollen die Kinder geimpft, und nach weiteren sechs Wochen der Impferfolg

durch Titerbestimmung überprüft werden. Aufgrund der SARS-CoV2-Pandemie wurde die angestrebte Zahl an Einschlüssen in diese Studie allerdings bislang weit verfehlt.

Die vorgelegte Arbeit legt eine erhöhte Morbidität, insbesondere eine spezifisch erhöhte Vulnerabilität für weitere infektiöse Erkrankungen, nach Maserninfektion auch in Ländern mit hoher medizinischer Versorgung nahe. Die Elimination des Masernvirus könnte daher auch in Bevölkerungen mit Zugang zu hoher medizinischer Versorgung die Morbidität von Kindern senken.

## **Abstract**

Despite efforts by the World Health Organization (WHO) measles has not been eliminated. Yearly, 7.5 to 10 million people still contract the disease worldwide. Complications of measles infection include bacterial superinfection and encephalitis during the acute illness, and a weakening of the adaptive immune system in the further course. This phenomenon is referred to as "immune amnesia." It mainly affects children. As a prophylaxis against measles infection, vaccination with a live attenuated vaccine against measles has been used since 1960. Infants who cannot yet be vaccinated against measles because of their age should receive immunoglobulins intravenously (IVIG) as postexposure prophylaxis (PEP) after exposure to measles.

To answer the question whether measles leads to an immune amnesia specific for the measles virus even in a country with high medical coverage, the 2014/2015 measles outbreak in Berlin was evaluated. In a retrospective cohort study, 250 children who presented with measles to a Berlin pediatric clinic during the outbreak were included as cases, and 502 children with non-infectious and 498 with infectious diseases were included as controls and followed up in the hospitals' patient management systems for three years. Children were shown to have an increased relative risk of presenting again with infectious diseases after measles (RR 1.6 (95% CI 1.4-2.0;  $p < 0.001$ ) and 1.3 (95% CI 1.1-1.6;  $p = 0.002$ ), respectively). It was also found that children vaccinated against measles twice were less likely to present again due to infection than children that were not vaccinated against measles (30% vs. 48%;  $p < 0.001$ ).

A prospective study was initiated to contribute to answer the question at what time vaccination with a live attenuated vaccine should be administered after receiving IVIG, in order to keep the period without protection against measles as short as possible, while

not compromising achieving vaccine protection. Included are measles-exposed infants under the age of six months, who receive IVIG as PEP, as well as children with Kawasaki syndrome, who have not been vaccinated against measles and who receive IVIG as treatment. Currently the Standing Committee on Vaccination recommends an interval of eight, respectively eleven months between IVIG administration and measles vaccination. If measles-IgG in serum is negative after four, respectively six months, the children should be vaccinated, and success of vaccination should be evaluated by measuring antibody titers after another six weeks. However, due to the SARS-CoV2 pandemic, the target number of inclusions in this study has not been reached to date.

The submitted work suggests an increased morbidity, in particular a specific increased vulnerability for further infectious diseases, after measles infection even in countries with high medical coverage. Therefore, elimination of the measles virus could also reduce morbidity in children in populations with access to high quality health care.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Masernvirus

Das Masernvirus ist ein hoch ansteckendes RNA-Virus. Der einzige bekannte Wirt des Virus ist der Mensch, weshalb die Ausrottung des Masernvirus durch eine weltweite Impfkampagne möglich wäre. Zur Erreichung dieses Ziels müssten mehr als 95% der Weltbevölkerung zweimal gegen Masern geimpft sein. Aufgrund unzureichender Impfquoten kommt es noch immer weltweit zu Masernausbrüchen (1).

### 1.1.1 Aufbau des Virus

Das Masernvirus ist ein RNA-Virus aus der Gruppe der Paramyxoviren der Gattung Morbilliviren (2, 3). Das negativsträngige (ss(-)) lineare RNA-Genom mit ca. 16Kb ist helikal angeordnet und bildet gemeinsam mit dem Nukleoprotein (N-Protein) das Nukleokapsid (2, 3). Dieses ist mit weiteren für die Transkription essentiellen Proteinen assoziiert (Large Protein (L-Protein) bzw. RNA-Polymerase und Phosphoprotein (P-Protein)) (2, 3). Das Nukleokapsid ist von einer Doppellipidschicht umgeben (2, 3). Unterhalb der Lipidhülle liegt ein Matrixprotein (M-Protein), welches bei Infektion einer Zelle mit dem Kapsid interagiert (2, 3). In die Lipidhülle sind Hämagglutinin (H-Protein) und ein Fusionsprotein (F-Protein) eingelagert (2, 3). Das H-Protein kann über CD150 Rezeptoren an Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Dendritische Zellen, sowie über Nectin-4 an den Adherens-Junction-Komplex an der basolateralen Seite, insbesondere der Epithelzellen, Endothelzellen und Keratinozyten binden (4, 5). Über das F-Protein kann die Lipidhülle des Virus mit der zellulären Membran fusionieren (2, 3).

### 1.1.2 Natürliche Infektion, Replikationszyklus und erste Abwehr

Das Masernvirus gelangt per Tröpfcheninfektion in den Respirationstrakt (4). Hier bindet es über CD150-Rezeptoren im oberen Respirationstrakt an dendritische Zellen, sowie im unteren Respirationstrakt an alveolare Makrophagen. Eine Tröpfcheninfektion von CD150+-Zellen der Konjunktiven ist ebenfalls möglich (4). Durch Bindung an den CD150-Rezeptor über des H-Protein fusioniert die Virushülle mithilfe des F-Proteins mit der Zellmembran (2-4). Nach der Penetration der zellulären Membran zerfällt das Nukleokapsid, sodass die RNA ins Zytoplasma der Zelle freigesetzt wird („uncoating“) (2, 3). Mithilfe der viralen RNA-Polymerase beginnt nun die Transkription einer ss(+)-RNA

aus der viralen ss(-)-RNA (2, 3). Die Gene der für das Virus essentiellen Proteine (s. 1.1.1) sind linear, jeweils durch intergenetische Sequenzen getrennt, angeordnet (3, 6). Die RNA-Polymerase überliert die intergenetischen Sequenzen bei der Transkription oder beendet diese (3, 6). Dadurch entsteht ein Gradient der exprimierten Proteine (3, 6). Das N-Protein steht an erster Position, sodass dieses zu Beginn und am häufigsten synthetisiert wird (3, 6). Sobald genügend N-Proteine verfügbar sind, beginnt die RNA-Polymerase eine komplette ss(+)-RNA zu transkribieren (3, 6). Die daraus entstehenden viralen Genome können so direkt an die freien N-Proteine binden (3, 6). Nach Synthese der weiteren Virusbestandteile wird die Umhüllung des Nukleokapsids mit der Lipiddoppelmembran und simultan die Knospung des Virus aus der Zelle initiiert („budding“) (3, 6).

Alle Zellen, insbesondere aber dendritische Zellen, schütten bei Infektion Typ-I-Interferone aus (3). Diese Zytokine induzieren in infizierten und nicht infizierten Zellen die Expression von Genen mit virostatistischen Eigenschaften wie RNasen („antiviral state“) und stimulieren die Aktivität von natürlichen Killerzellen (3). Gleichzeitig wird die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen induziert (3). Über diese werden infizierte Zellen von CD8+ zytotoxischen T-Zellen erkannt und zerstört (3). Parallel werden B-Zellen mit passendem Rezeptor vermehrt und differenziert (3). Nach etwa 14 Tagen können die schnell gebildeten IgM-Antikörper extrazelluläre Virusbestandteile zu Komplexen binden und so neutralisieren (3). Der zeitliche Ablauf der Immunreaktion ist in Abbildung 1A dargestellt. Später ist über spezifische zytotoxische T-Zellen auch die spezifische Zerstörung infizierter Zellen möglich (3). Über die infizierten Zellen gelangt das Masernvirus in die drainierenden Lymphknoten. Hier werden insbesondere T-Gedächtniszellen und B-Zellen infiziert (3, 4). Die Lymphotropie des Virus führt so schon früh zu einer Lymphopenie insbesondere der T-Gedächtniszellen (3, 4). Daneben kann das Virus auch über Zell-Zell-Kontakte der dendritischen Zellen CD150+-Lymphozyten infizieren (3, 4). Über die schnelle Infektion der CD150+-Zellen erreicht das Virus eine rasche systemische Dissemination (3, 4). Nun werden zusätzlich Epithelzellen über Nectin-4 an der basolateralen Seite infiziert (3, 4).

In diesem Prodromalstadium ca. sieben bis vierzehn Tage nach Infektion entwickeln die Patient\*innen meist unspezifische Symptome wie Husten, Schnupfen, Fieber und Konjunktivitis (2-5). In dieser Zeit besteht die höchste Viruslast (2-5). Durch die Infektion der Epithelien werden Viruspartikel apikal in den Respirationstrakt ausgeschleust, sodass die Patient\*innen während dieser Phase besonders ansteckend sind (2-5). Kurz vor

Beginn des Exanthems treten häufig sogenannte „Koplik'sche Flecken“ – pathognomonische „kalkspritzerartige“, weiße und etwa 2mm große Makulä auf der Wangenschleimhaut – auf (2-5). In den Tagen um das Erscheinen der Koplik-Flecken sinkt das Fieber kurzzeitig (2-5). Circa 14 Tage nach Infektion steigt das Fieber erneut auf bis zu 41°C an und es kommt zum Erscheinungsbild des typischen makulopapulösen Exanthem (2-5). Meist hinter den Ohren beginnend breitet sich dieses auf den gesamten Körper aus (2-5). Über einen Zeitraum von etwa einer Woche blasst das Exanthem ab (2-5). In dieser Zeit nimmt durch das Absterben oder Eliminieren der infizierten Zellen auch die Infektiosität ab (2-5). Der Krankheitsverlauf ist in Abbildung 1B dargestellt.

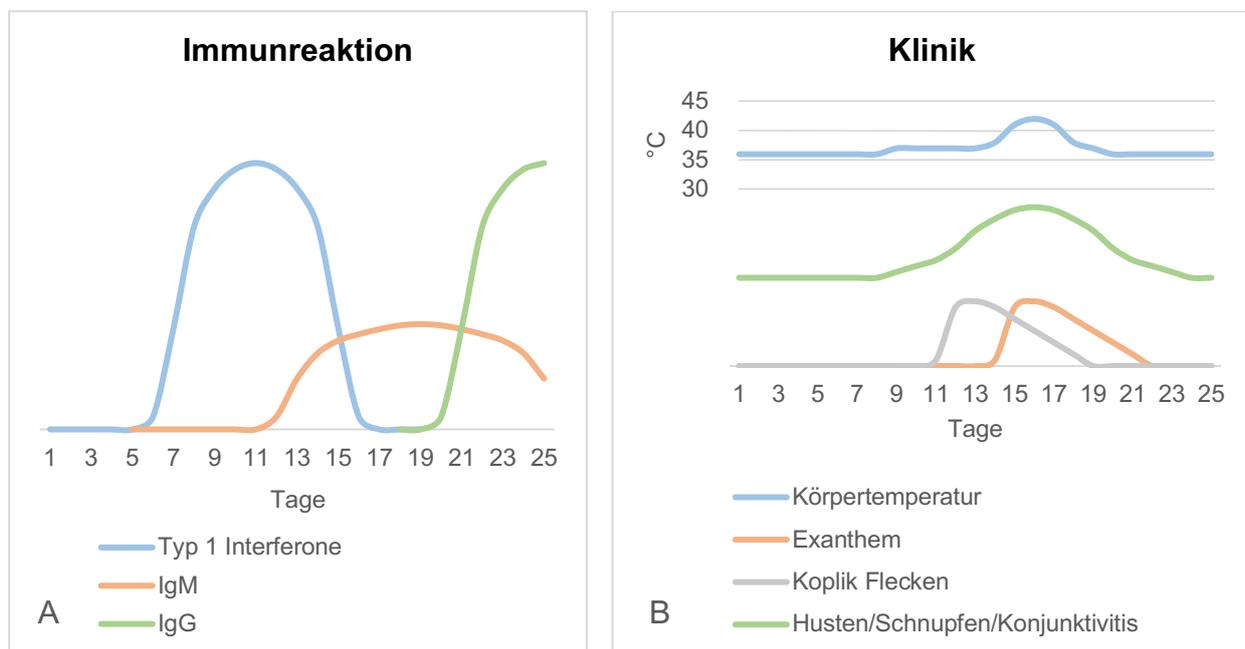


Abbildung 1: Immunreaktion des Körpers auf das Masernvirus (A) und Krankheitsverlauf der Masern (B). Eigene Darstellung.

### 1.1.3 Epidemiologie der Masern

Durch das größtenteils asymptomatische Prodromalstadium bei gleichzeitig hoher Ansteckungsfähigkeit erreicht das Masernvirus in einer ungeschützten Population einen Reproduktionswert von 12 bis 18 (7). Im Vergleich zu anderen Infektionserkrankungen ist der Reproduktionswert sehr hoch, dementsprechend gehören die Masern zu den Infektionserkrankungen mit der höchsten Ansteckungsgefahr (vgl. Abbildung 2). 2019 starben bei geschätzten 9.828.400 Masernfällen weltweit etwa 207.500 Menschen an den Masern (8). Während zwischen 2000 und 2018 die geschätzten Masernfälle um 76% sanken, wurde zwischen 2017 und 2018 eine Verdoppelung der gemeldeten Fälle

verzeichnet – eine Entwicklung, die sich in den Folgejahren (bis zur SARS-CoV-2-Pandemie) fortsetzte (8). Im Jahr 2020 fiel die Zahl der Masernfälle erstmalig wieder auf 7.549.000 mit 60.700 Todesfällen, vermutlich nicht unwesentlich auf Grund der weltweiten allgemeinen Hygiene- und Isolationsmaßnahmen im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie (9).

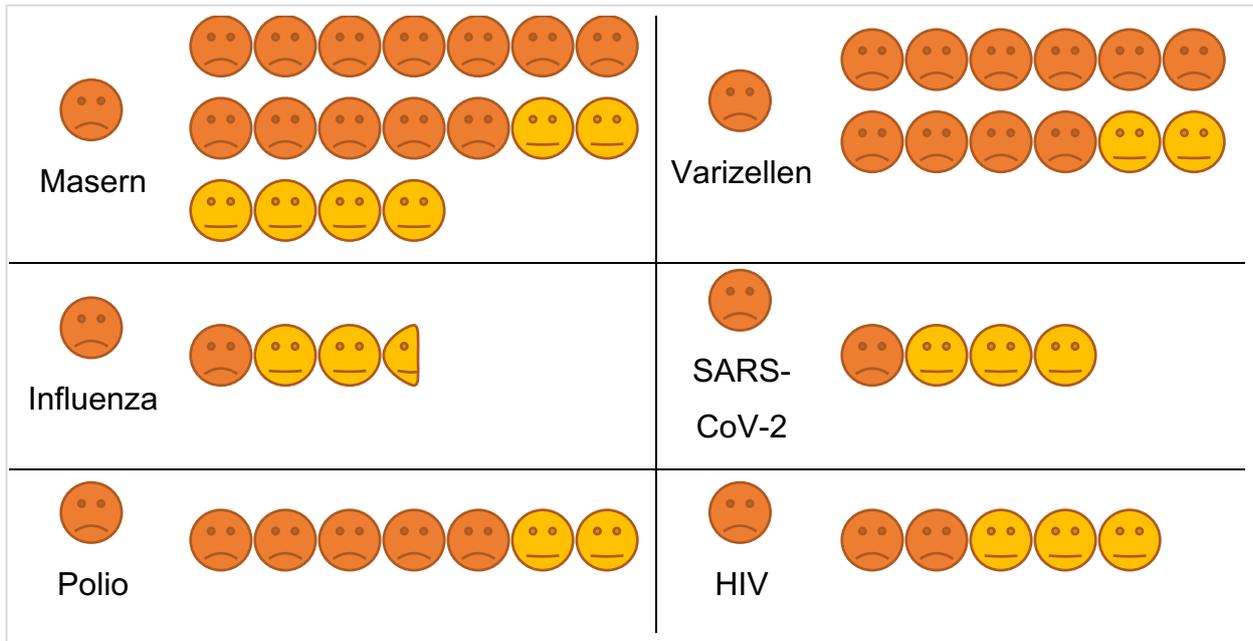


Abbildung 2: Reproduktionszahlen verschiedener Infektionserkrankungen. Dunkle Gesichter stellen die Anzahl an Menschen dar, welche sicher infiziert würden, helle Gesichter stellen die höchste mögliche Reproduktionszahl dar. Reproduktionszahlen der einzelnen Erkrankungen: Masern 12-18; Varizellen 10-12; Influenza 1-3,4; SARS-CoV-2 1-4; Polio 5-7; HIV 2-5. Eigene Darstellung.

Durch die Einführung der Masernlebendimpfung 1960 konnte die Sterblichkeit durch Masern um 80% gesenkt und so seither geschätzte 31,7 Millionen Todesfälle verhindert werden (9). Jedoch bleibt trotz großer Bemühungen das Ziel der WHO unerreicht, die Masern zu eliminieren (10). 2016 konnte die WHO-Region Amerika erstmalig den Eliminationsstatus erreichen, jedoch wurde bereits 2018 erneut eine endemische Transmission verzeichnet (7, 9). Während 2017 noch 43 europäische Länder über 12 Monate keinen endemischen Ausbruch verzeichneten, davon in 37 Ländern sogar über 36 Monate, wurden 2018 in vier dieser Länder erneut vermehrte Maserninfektionen registriert (11, 12).

Auch in Deutschland sind die Masern noch immer endemisch (13). Seit 2001 gilt die Meldepflicht bei Verdacht oder bestätigter Erkrankung (14). Zwischen 2004 und 2013 lag

die Inzidenz deutschlandweit schwankend zwischen 1,5 und 28 pro eine Million Einwohner\*innen, mit einzelnen größeren Ausbrüchen (14). Im Oktober 2014 wurde eine Häufung von Masernfällen in Berlin gemeldet (15). Rückblickend reichte das dortige Ausbruchsgeschehen von Oktober 2014 bis August 2015 und stellte mit 1.344 gemeldeten Fällen den größten Ausbruch in Deutschland während der letzten 15 Jahre dar (14, 15).

#### 1.1.4 WHO-Ziele zur Bekämpfung der Masern

Bereits 2010 hat sich die WHO zum Ziel gesetzt, die Masern zu eliminieren (16). Dieses Ziel konnte bislang nicht erreicht werden. Nach einer ersten bis 2020 reichenden Strategie wurde das Ziel angepasst: Das Fernziel ist weiterhin die Eliminierung, jedoch wurde anerkannt, dass ein konkret erreichbarer Zeitpunkt der globalen Eliminierung erst definiert werden kann, wenn als erstes Zwischenziel eine Eliminierung auf regionaler Ebene absehbar ist (10, 16, 17). Die neue Strategie sieht vor, den Rückgang von Masernfällen und -ausbrüchen als Marker für den Erfolg von Impfkampagnen zu nutzen und so in Regionen mit vermehrten Fällen intensivere Präventionsarbeit zu leisten (17, 18). Daneben soll die Transmission einzelner Virusvarianten durch molekulare Surveillance verfolgt werden (17, 18).

Um die Maserneradikation zu erreichen benötigt es aufgrund des hohen Reproduktionswerts des Virus eine Impfquote von mindestens 95% für zwei Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfungen der Population (17, 18). Um eine solch hohe Quote zu etablieren braucht es neben den Routineimpfangeboten auch zusätzliche Impfkampagnen (17, 18). Eine Modellierung verschiedener Szenarien konnte zeigen, dass nur mit der Kombination von intensivierten Bemühungen und gleichzeitig implementierten Routineimpfungen die Eliminierung bis 2050 bzw. 2100 überhaupt möglich würde (19). Kontrollpunkte wie bspw. der Eintritt in eine Gemeinschaftseinrichtung oder die Beschäftigung im Gesundheitswesen sollten genutzt werden, um den Impfstatus zu überprüfen und Impflücken zu schließen. Durch das Masernschutzgesetz werden diese Punkt in Deutschland nun konsequenter umgesetzt. Neben den Herausforderungen der Etablierung von Impfkampagnen in Ländern des globalen Südens, stellt in Ländern des globalen Nordens Skepsis gegenüber Impfungen die Erreichung der WHO-Ziele vor Schwierigkeiten. Diese Impfskepsis ist daher zu einer Bedrohung der globalen Gesundheit deklariert worden (18, 20-23).

### 1.1.5 Prophylaxe gegen Masern durch Impfung

Zur Impfung gegen Masern steht seit den 1960er Jahren ein Lebendimpfstoff mit attenuierten Viren zur Verfügung. Hierbei wird ein attenuiertes Virus des Genotyps A verwendet, in Deutschland insbesondere die Stämme Edmonston (ProQuad und M-M-RVAXPRO) und Schwartz (Priorix) (24). Die Masernimpfung wird in einer Kombination zusammen mit den Lebendvakzinen gegen Mumps und Röteln appliziert (MMR-Vakzine) (25). Durch weltweite Impfkampagnen konnten zwischen 2000 und 2018 schätzungsweise 23,2 Millionen Tode verhindert werden, sodass die MMR-Impfung zu einem der „best buys in public health“ gezählt wird (26). Über Routineimpfungen konnte 2019 weltweit eine Impfquote von 86% für zwei MMR-Impfungen erreicht werden (8). 2020 fiel diese Impfquote auf 84% (9). Durch zusätzliche Impfkampagnen wurden 2019 etwa 213 Millionen weitere Personen in 55 Ländern gegen Masern geimpft (8). 2020 fiel diese Zahl im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie auf 36 Millionen in 24 Ländern (9). Die nationalen Impfquoten weltweit sind jedoch sehr unterschiedlich (vgl. Abbildung 3).

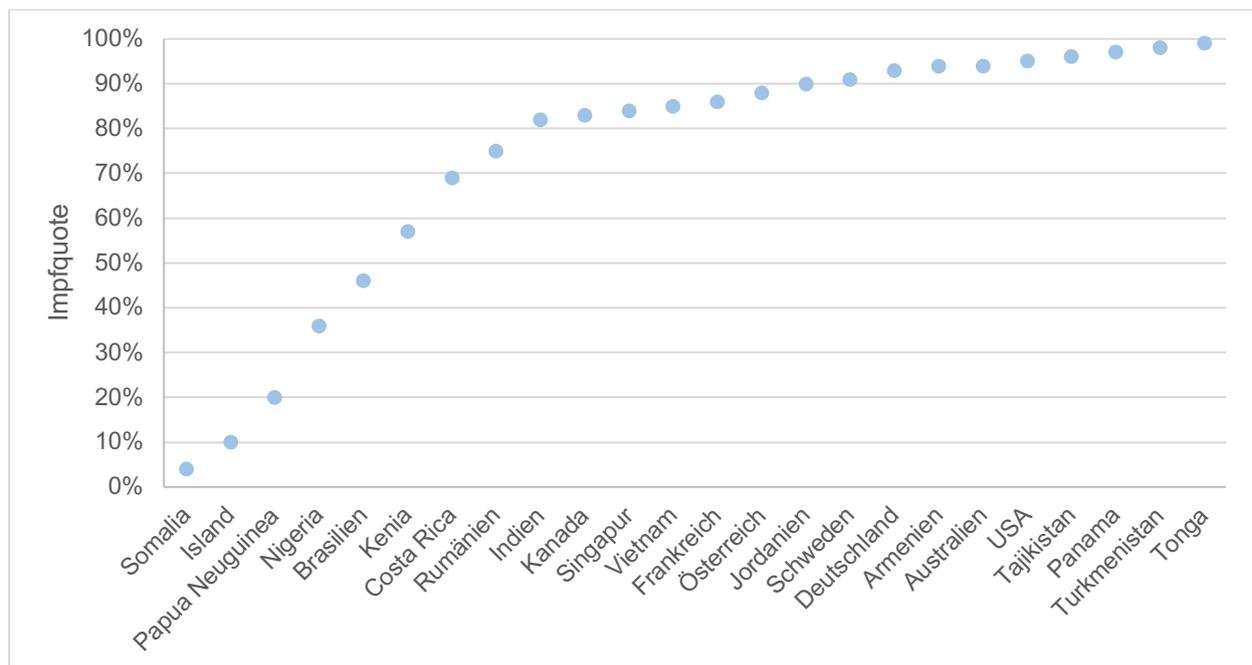


Abbildung 3: Nationale Impfquoten im Jahr 2021 für zwei MMR-Impfungen nach Schätzungen der WHO/UNICEF. Eigene Darstellung.

In Hochrechnungen für fast 100 Länder des globalen Südens konnte für die Jahre 2021 bis 2031 gezeigt werden, dass für jeden in Impfungen investierten Dollar ein „Return on Investment“ (ROI) von 21\$ bzw. 54\$, je nach Ansatz, erzielt wird (10). Dabei lag alleinig der Anteil der MMR-Impfung auf diesen ROI bei 76%, respektive 59% (10). Weltweite

Investitionen in Impfkampagnen würden sich daher nicht nur gesundheitlich sondern auch wirtschaftlich positiv auswirken (10).

#### 1.1.5.1 Impfeempfehlungen in Deutschland

In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) eine erste Impfung aller Kinder ab dem elften Lebensmonat (25). Kinder, die bereits früher eine Gemeinschaftseinrichtung besuchen, können schon ab dem neunten Lebensmonat geimpft werden (25). Es wird von einer Serokonversionsrate von 95% nach der ersten Impfung ausgegangen (25). Die zweite Impfung soll ab dem Ende des zweiten Lebensjahres erfolgen (25). Diese ist keine Auffrischimpfung, sondern soll zum Schließen der Lücke an Serokonversionen beitragen (25). Im Ausbruchsfall oder bei gesicherter Exposition können nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung Kinder bereits ab dem sechsten Lebensmonat geimpft werden (25).

##### 1.1.5.1.1 Besondere Situation ungeimpfter Kleinkinder

Kinder unter sechs Monaten sollen nach STIKO-Empfehlung nicht mit der Lebendvakzine gegen Masern geimpft werden, da der Impferfolg durch einen möglicherweise noch vorhandenen Nestschutz gefährdet werden kann. Nach einer gesicherten Exposition gegenüber Masern empfiehlt die STIKO daher als Postexpositionsprophylaxe (PEP), diese Säuglinge mit 400mg Immunglobulinen intravenös (IVIG) pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) zu schützen (25). Nach IVIG-Gabe sollte der Abstand zur ersten MMR-Impfung laut STIKO-Empfehlung acht Monate betragen (25). Diese Empfehlung beruht auf einer Studie von 1993, in welcher Säuglingen zwischen dem zweiten und zehnten Lebensmonat 80mg IgG pro kg KG intramuskulär als Schutz vor Haemophilus influenzae b und Pneumokokken injiziert wurde (27, 28). Die MMR-Lebendimpfung wurde im 14. Lebensmonat durchgeführt und die Serokonversion gemessen (28). Hierbei wurde ein vermindertes Ansprechen der Lebendimpfung gegen Masern bis zu fünf Monate nach der intramuskulären Gabe von 80mg IgG pro kg KG beobachtet, ein gutes Ansprechen der Lebendimpfung jedoch bereits 6 Monate nach IgG-Gabe dokumentiert (28). Der optimale Zeitpunkt der ersten Lebendimpfung nach der von der STIKO empfohlenen Dosis von 400mg IgG pro kg KG intravenös wurde – auch international – lediglich aus diesen Ergebnissen hochgerechnet (27-30). Eine ähnliche Empfehlung besteht für Kinder, welche zur Therapie des Kawasaki-Syndroms 2g IVIG pro kg KG erhalten (27). Diese Kinder sollen die erste MMR-Impfung erst elf Monate nach IVIG-Gabe erhalten

(27). Neuere Studien empfehlen hier einen Abstand von neun Monaten, in Japan wird sogar nach nur sechs Monaten gegen Masern geimpft (31-33). Einen ausreichenden Schutz gegen Masern nimmt man bei IgG-Titern  $\geq 0,2$  IU/ml an (ELISA), bei Messungen mit dem spezifischeren Focus-Reduktions- und Neutralisationstest (FRNT) wird bei einem Titer von  $\geq 0,12$  IU/ml ein ausreichender Schutz angenommen (34, 35). IgG-Antikörper haben eine Halbwertszeit von ca. drei Wochen. Nach Einstellung des Gleichgewichts ca. vier bis fünf Tage nach IVIG-Gabe ergibt sich für die in Deutschland verwendeten IVIG-Produkte eine Serumkonzentration von 592 – 1744 mIU/ml bei 400mg IVIG pro Kilogramm Körpergewicht bzw. 2.960 – 8.720 bei 2g IVIG pro Kilogramm Körpergewicht. Nach vier bis fünf Tagen und vier bzw. sechs Halbwertszeiten ergibt sich rechnerisch eine Serumkonzentration von 27,25 – 109 mIU/ml bzw. 46,25 – 136,25 mIU/ml. IVIGs führen so zwar unmittelbar nach der Gabe zu einem passiven Schutz vor der Maserninfektion, es ist jedoch unklar wie lang dieser anhält und wie lang persistierende Antikörper nach IVIG die Effektivität einer Lebendimpfung beeinträchtigen können. Es scheint aufgrund der limitierten Datenlage schwierig, eine fundierte Abwägung zwischen Verkürzung des schutzlosen Intervalls nach Abklingen des passiven Schutzes durch IVIG einerseits und zu früh erfolgten Impfungen in Anwesenheit eines humoralen Schutzes andererseits zu treffen. Möglicherweise werden durch das Aufschieben der Impfung IVIG-behandelte Kinder einem unnötig erhöhten Erkrankungsrisiko für Masern ausgesetzt.

#### 1.1.5.2 Risiken der Impfung

Da die Impfung mit attenuierten Viren erfolgt, treten bei ca. 5% der Geimpften Impfmasern sieben bis zehn Tage nach der Impfung auf (2). Dabei entwickeln die Patient\*innen eine abgeschwächte Form der Erkrankung mit leichtem Fieber und ggf. gering ausgeprägtem Exanthem, welche komplikationslos ausheilt (2).

Bei Kindern mit sehr seltenen, spezifischen Immundefekten durch eine stark herabgesetzte Bildung von oder fehlende Antwort auf Typ I Interferon kann auch das attenuierte Virus eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung auslösen (36-40). Auch für den schweren kombinierten Immundefekt (SCID) sind Fälle von Masernenzephalitis durch attenuierte Masernviren beschrieben (36, 41, 42). Durch die Aufnahme der Testung auf einen SCID in das Neugeborenenenscreening im Jahr 2019, können diese Kinder frühzeitig erkannt und die Lebendimpfung gegen Masern vermieden werden (43). Einzelne Fallberichte beschreiben auch lebensbedrohliche Infektionen, insbesondere

Enzephalitiden, durch die Impfung bei vermeintlich gesunden Kindern (36-40). Bei genauerer Betrachtung des Immunsystems dieser Kinder konnte jedoch ebenfalls ein Defekt in der Interferon Typ I Antwort nachgewiesen werden, welcher bis zur MMR-Impfung nicht durch eine pathologische Infektionsanfälligkeit aufgefallen war (37-40). Meist lag ein Defekt des Interferon- $\alpha$ -Rezeptors vor. Diese Fälle sind außerordentlich selten (geschätzt < 1:1 Mio.), sodass die MMR-Impfung für die weitaus überwiegende Zahl der Impflinge als sicher und effektiv betrachtet werden kann (44, 45). Gleichzeitig ist anzunehmen, dass Kinder mit stark herabgesetzter Bildung von oder fehlender Antwort auf Typ I Interferone nicht nur durch die Impfung gegen Masern, sondern auch besonders durch die Wildtypinfektion gefährdet sind.

#### 1.1.6 Risiken durch die Maserninfektion

Die Maserninfektion birgt diverse Komplikationen (2, 3). Während oder kurz nach der Infektion kann es zusätzlich zu bakteriellen Superinfektionen kommen (2, 3). Diese präsentieren sich oft als Otitis media, Bronchitis, Pneumonie oder Diarrhöe, jedoch ist auch das Risiko für die Entwicklung einer Tuberkulose erhöht (2, 3). Bei Immunsupprimierten und Patient\*innen mit T-Zelldefekt kann im Rahmen einer Maserninfektion eine Riesenzell-/Masernpneumonie mit einer Sterblichkeitsrate von 30% auftreten (2, 3). Neben den Superinfektionen kann das Masernvirus auch verschiedene Formen der Enzephalitis auslösen, welche direkt oder erst nach einer gewissen Latenzzeit auftreten können.

##### 1.1.6.1 Verschiedene Formen der Enzephalitis

Enzephalitiden nach Masern lassen sich in drei Formen unterscheiden:

Bei der akuten, postinfektiösen Form, welche innerhalb von zwei Wochen nach Beginn des Exanthems auftritt, ist das Masernvirus im zentralen Nervensystem (ZNS) nicht nachzuweisen (3). Aufgrund der ausgeprägten Entzündung und Demyelinisierung wird diese Enzephalitis am ehesten als Autoimmunreaktion mit spezifischen T-Lymphozyten gegen basisches Myelinprotein erklärt (3). Diese Form tritt bei ca. 1:1000 Masernerkrankten auf. Die Patient\*innen werden mit Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen, Verhaltensauffälligkeiten bis hin zu Bewusstseinsstörungen vorstellig (3). Bei 20-40% der Patient\*innen persistieren Residualschäden wie Epilepsie oder Plegien, die Letalität dieser Form liegt bei bis zu 25% (3).

Die akute, progressive Form bzw. Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis tritt bei 1:2000 Fällen und insbesondere bei Patient\*innen mit Immundefekten oder Immunsuppression ein bis sieben Monate nach Infektion auf (3). Bei dieser Form ist das Masernvirus im ZNS nachweisbar (3). Die Patient\*innen entwickeln meist kein Exanthem und präsentieren sich eher mit neurologischen Symptomen wie verwaschener Sprache (3). Im Verlauf entwickeln sie Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen (3). Diese Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis endet meist letal (3).

Die subakute, sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) tritt fünf bis zehn Jahre nach der Primärinfektion auf (sogenannte „slow-virus-infection“) (vgl. Abbildung 4) (3, 46). Sie betrifft ausschließlich Kinder und Jugendliche und ist mit 1:10.000 Infektionen selten. Kinder unter 5 Jahren haben mit einer Häufigkeit von 1:1.700 bis 1:3.300 jedoch ein höheres Risiko eine SSPE zu entwickeln (3). Die SSPE ist eine entzündliche, demyelinisierende ZNS-Erkrankung, bei der das Masernvirus im ZNS nachweisbar ist und intrathekal spezifische Antikörper gegen das Masernvirus gebildet werden (3). Die Patient\*innen entwickeln innerhalb von ein bis drei Jahren Persönlichkeitsveränderungen, kognitive Beeinträchtigungen, stereotype Bewegungen, Krampfanfälle und versterben letztlich im Verlauf (2, 3).

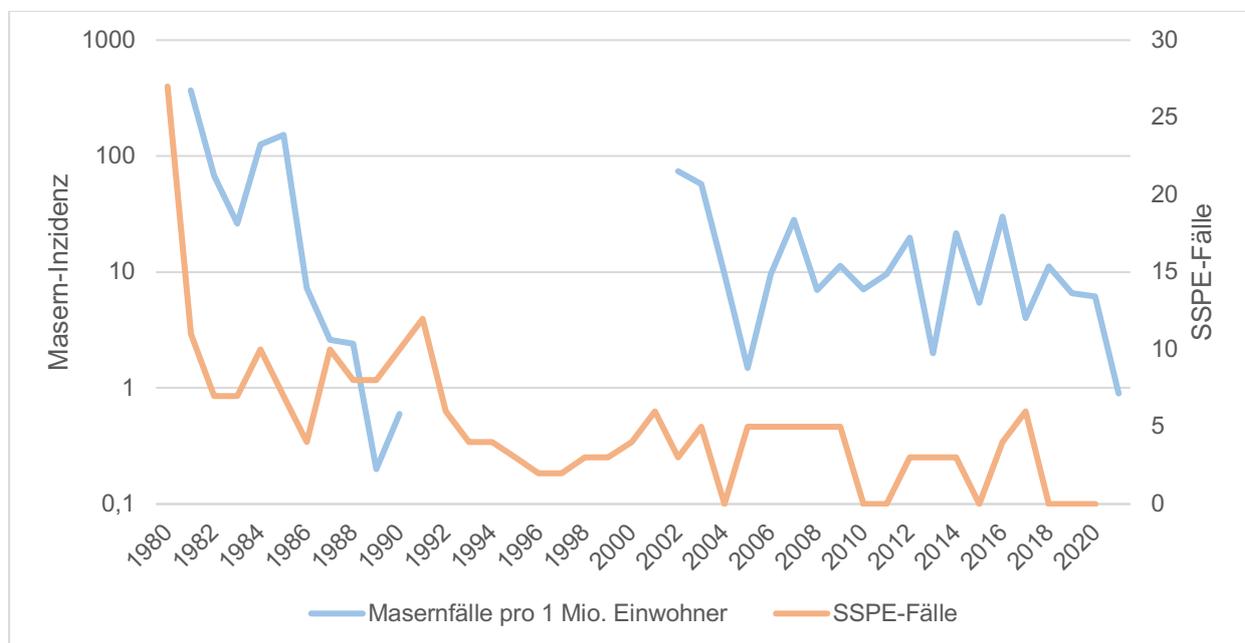


Abbildung 4: Maserninzidenz und SSPE-Fälle in Deutschland. Masern-Inzidenz (blau) logarithmisch auf der linken Achse, Anzahl SSPE-Fälle (orange) auf der rechten Achse. Für die Jahre 1990 bis 2000 wurden keine Inzidenzen vom Robert Koch-Institut veröffentlicht. Eigene Darstellung.

### 1.1.6.2 Immunamnesie nach Maserninfektion

Eine bisher sowohl bei Eltern als auch Ärzten noch weniger bekannte Komplikation der Masern ist die aus der Infektion resultierende langfristige Suppression des Immunsystems. Die kurzzeitige Immunsuppression nach Maserninfektion wurde bereits 1765 erstmalig beschrieben (47). Nach Einführung der MMR-Impfung in den 1980er Jahren konnte ein großer Abfall der Kindesmortalität beobachtet werden, welcher nicht alleinig auf die Vermeidung der direkten Masern-Komplikationen (s.o.) zurückgeführt, sondern der generellen Reduktion von Infektionen zugeschrieben wurde (5, 48, 49). Zellulär wurde nach einer Maserninfektion die Suppression des erworbenen Immunsystems, insbesondere der T-Gedächtniszellen und des B-Zell-Rezeptor Repertoires, beobachtet (50-52). So konnte unter anderem ein Verlust von ca. 20% der allgemein quantifizierbaren Diversität des Antikörper-Repertoires bei Messung vor und nach Maserninfektion verzeichnet werden (51). Neben der zuvor beschriebenen kurzzeitigen wurde so auch eine langfristige Immunsuppression von drei bis fünf Jahren zellulär bestätigt (50-52). Der zur langfristigen Suppression führende immunologische Effekt wurde 2012 als „Immunamnesie“ betitelt (53). Diese Immunamnesie konnte bislang auch in wenigen epidemiologischen Studien in Dänemark, Großbritannien, den USA, der Schweiz und Vietnam beobachtet werden (54-57).

### 1.1.7 Fragestellungen

Im Kontext der besonderen Vulnerabilität von Kindern für die Folgen einer Maserninfektion wurden zwei Studien durchgeführt bzw. initiiert:

Studie 1: Um der klinischen Relevanz einer Immunamnesie nach Masern nachzugehen ist der größte Masernausbruch der letzten 15 Jahre in Deutschland, der Ausbruch 2014/2015 in Berlin, ausgewertet worden. Hierbei wurde die Hypothese geprüft, dass eine Maserninfektion im Kindesalter auch in einem Land mit hoher medizinischer Versorgung zu einer für das Masernvirus spezifischen Immunamnesie führt.

Studie 2: Im Rahmen der zweiten Studie wird prospektiv die Hypothese geprüft, dass bereits vier Monate nach IVIG-Gabe aufgrund einer Masern-Exposition bzw. sechs Monate nach IVIG-Gabe aufgrund eines Kawasaki-Syndroms die IgG-Konzentration spezifischer Masernantikörper unter 0,2 IU/ml (=negativ) gefallen ist. Darauf folgend soll geprüft werden, ob zu diesem früheren Zeitpunkt als bisher von der STIKO empfohlen mit einer Lebendimpfung ein aktiver Impfschutz gegen Masern erreicht werden kann.

## 2 Methodik

Nachfolgend werden Studiendesign, Rekrutierung, Datenerhebung und die statistische Auswertung erläutert. Die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur guten wissenschaftlichen Praxis wurde zu jeder Zeit eingehalten.

### 2.1 1. Studie: „Specifically increased rate of infections in children post measles in a high resource setting”

Vor Beginn der Studie wurde im Dezember 2019 das Studienkonzept festgelegt und im Januar 2020 der Ethikantrag an die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin gestellt. Die Studie wurde von dieser am 13.02.2020 genehmigt (EA2\_028\_20).

Die hier berichtete Methodik kam bei der in *Frontiers in Pediatrics* publizierten Studie zur Anwendung: *Bühl et al. (2022) Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting. Front. Pediatr. 10:896086. doi: 10.3389/fped.2022.896086 (1).*

#### 2.1.1 Studienpopulation innerhalb des Berliner Masernausbruchs

Der Masernausbruch in Berlin 2014/2015 war der größte Ausbruch der letzten 15 Jahre im deutschsprachigen Raum (15). Retrospektiv wurde der Beginn des Ausbruchs als der 6. Oktober 2014 (Berliner Indexpatient) und das Ende als der 30. August 2015 definiert (14). Es konnte nachgewiesen werden, dass der zu Beginn des Ausbruchs dominierende Masernvirus-Stamm D8-Rostov on Don-2987 aus Serbien nach Deutschland importiert wurde (14). Das Virus breitete sich bis Jahresende vornehmlich in Unterkünften für Asylsuchende aus, bis es dann auf die restliche Berliner Bevölkerung überging (14). Aufgrund der nicht ausreichend hohen MMR-Impfquote wurden letztlich 1.344 Patienten mit Masern gemeldet, darunter 720 Kinder (14, 58). Während des Ausbruchs lebten 3.562.166 Menschen in Berlin, davon 538.326 Kinder unter 18 Jahren (59, 60). Somit bestand eine Inzidenz von 20,6 pro 100.000 Einwohnern in der Gruppe der Erwachsenen, in der Gruppe der unter 18-Jährigen lag die Inzidenz bei 135,7 pro 100.000 (61). Die höchste Inzidenz trat bei Kleinkindern unter einem Jahr mit 355,4 pro 100.000 auf, welche aufgrund der Impfempfehlung der STIKO größtenteils noch nicht geimpft wurden (61).

### 2.1.2 Fallgruppe

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie sollten alle Kinder (<18 Jahre), die zwischen dem 20. Oktober 2014 (erste Vorstellung eines Kindes mit Masern in einer der Kliniken) und 30. August 2015 (letzte Vorstellung eines Kindes mit Masern in einer der Kliniken) in einer der neun Berliner Kinderkliniken mit Masern vorstellig wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Mittels einer ICD-Code-basierten Suche wurden Patient\*innen mit der Diagnose „Masern“ (B05.0 bis B05.9) in den Patientenmanagementsystemen der Kliniken identifiziert. „Masern“ wurde anhand der WHO-Faldefinition in drei Kategorien eingeteilt: Ein Fall wurde als „Verdacht“ eingestuft, wenn nur zwei von drei Symptomen der WHO-Faldefinition (1. Fieber, 2. Makulopapulöses Exanthem sowie 3. Husten, Schnupfen oder Konjunktivitis) dokumentiert waren. Als „klinisch vereinbar“ wurden Fälle eingestuft, die alle drei Masern-definierenden Symptome aufwiesen, jedoch keine laborchemische Diagnostik erfolgte. Als „laborbestätigt“ wurden alle Fälle eingestuft, bei welchen neben der klinischen Diagnose auch ein labordiagnostischer Nachweis erfolgte. Verwendete Nachweismethoden waren Nachweis von Masernvirus-spezifischen IgM-Antikörpern im Serum oder ein Virusgenomnachweis mittels RT-PCR aus Rachensekret oder Urin. Patient\*innen mit Wohnsitz außerhalb Berlins wurden ausgeschlossen, ebenso Patient\*innen mit chronischen oder schwerwiegenden Erkrankungen wie Diabetes, Asthma, aktiver oder zurückliegender Tumor- oder hämatologischer Erkrankung, großen Operationen, etc.

### 2.1.3 Kontrollgruppen

Für jede\*n eingeschlossene\*n Patient\*in wurden je zwei Patient\*innen mit akutem nicht-infektiösem und zwei Patient\*innen mit akutem infektiösem Vorstellungsgrund als Kontrollen eingeschlossen. Diese Kontrollen wurden anhand von Geschlecht, Alter ( $\pm 10\%$ ), Vorstellungsdatum ( $\pm 1$  Monat), und Krankenhausaufenthaltsdauer ( $\pm 20\%$  in ganzen Tagen) ausgewählt. In einigen Fällen konnten mit diesen Kriterien nicht ausreichend Kontrollen gefunden werden, sodass die Suche zunächst auf jedes Geschlecht, danach auf  $\pm 2$  Monate des Vorstellungsdatums und zuletzt auf jegliche Dauer des Krankenhausaufenthalts ausgeweitet wurde. Analog zu den Fällen wurden auch bei den Kontrollen Kinder mit Wohnsitz außerhalb Berlins oder chronischen Erkrankungen, sowie Kinder, die vor oder in der Beobachtungszeit mit Masern infiziert wurden, ausgeschlossen.

#### 2.1.4 Studiendesign

Das Studiendesign ist in Abbildung 5 dargestellt. Für alle eingeschlossenen Patient\*innen wurden alle Wiedervorstellungen und die Wiedervorstellungsgründe (ambulant und stationär, nicht-infektiös und infektiös) für drei Jahre nach Einschussdatum über die Patientenmanagementsysteme der Kliniken erfasst. ICD-Diagnosen wurden in die Kategorien „nicht-infektiös“ und „infektiös“ eingeteilt, um die Zuordnung der Patient\*innen in die Kontrollgruppen und die Wiedervorstellungen in Kategorien zu ermöglichen. Neben der vergebenen ICD-Diagnose (und der daraus resultierenden Einteilung in nicht-infektiös und infektiös) wurde für jede Wiedervorstellung das Alter (in Jahren und Monaten), das Geschlecht, die Postleitzahl des Wohnorts, das Krankenhaus, das Vorstellungdatum, das Entlassungsdatum, ggf. der Status als Asylsuchende\*r, ggf. die Aufnahme auf eine Intensivstation (ja/nein), der Masern-Impfstatus und bei den Fällen die WHO-Falldefinition für Masern dokumentiert. Wiedervorstellungen, welche direkt mit einer vorherigen zusammenhingen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Diese wurden für nicht-infektiöse Vorstellungsgründe anhand desselben ICD-Codes identifiziert. Die korrekte ICD-Verschlüsselung von infektiösen Erkrankungen ist jedoch unter anderem davon abhängig, ob ein Erreger nachgewiesen wird. Da ein Erregernachweis nicht immer erfolgt und somit ICD-Codes zu einem gewissen Grad unscharf sind, wurden die infektiösen Erkrankungen nach Körperregionen gruppiert und jeweils eine geschätzte Krankheitsdauer zugeteilt. Sofern eine Wiedervorstellung mit einer infektiösen Erkrankung derselben Gruppe innerhalb dieser geschätzten Krankheitsdauer verschlüsselt wurde, wurde diese Wiedervorstellung aufgrund des wahrscheinlichen Zusammenhangs nicht berücksichtigt.

#### 2.1.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurden IBM SPSS Statistics 27 und R (Version 4.0.4.) genutzt. Verhältnisse wurden mittels zweiseitiger z-Tests verglichen. P-Werte wurden mittels Fishers Exact oder Mann-Whitney-U Test berechnet. Vergleiche der Wiedervorstellungen aufgrund von nicht-infektiösen und infektiösen Erkrankungen wurden anhand der Patient\*innen mit Wiedervorstellungen berechnet. Relative Risiken wurden mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet. Der Vergleich zwischen Studienpopulation und Population des gesamten Ausbruchs erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov sowie Chi-Quadrat Test.

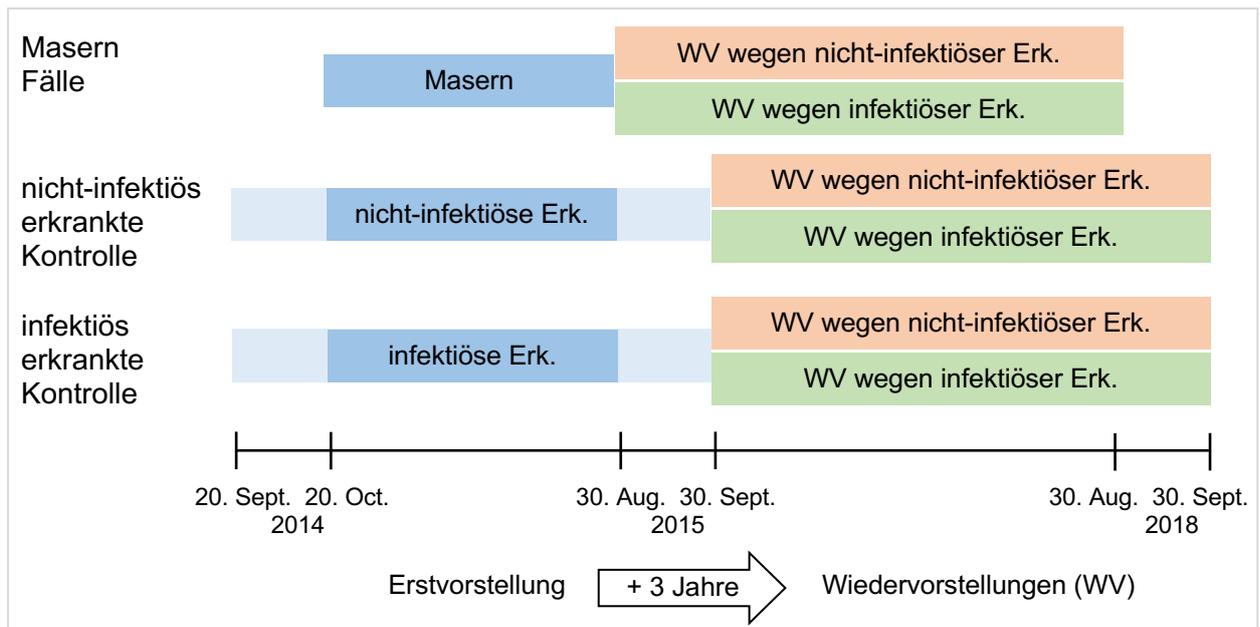


Abbildung 5: Studiendesign „Specifically increased rate of infections in children post measles in a high resource setting“, modifiziert nach Bühl et al., 2022 (1). In die Studie eingeschlossen wurden Kinder (<18 Jahre), welche während des Masernausbruchs 2014/15 mit Masern in einer Kinderklinik vorstellig wurden. Als Kontrollen wurden je zwei Kinder mit nicht-infektiöser und zwei mit infektiöser Erkrankung nach Geschlecht, Alter, Erstvorstellungsdatum ( $\pm 1$  Monat; daher der verlängerte Rekrutierungszeitraum) und Behandlungsdauer ( $\pm 20\%$  in ganzen Tagen) gematcht. Alle Patient\*innen wurden für drei Jahre auf die Anzahl und Gründe für Wiedervorstellungen nachverfolgt.

## 2.2 2. Studie: Wann nach intravenösem IgG aktiv gegen Masern impfen? - “Wann impfen nach IVIG?”

### 2.2.1 Studiendesign

In einer gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut entwickelten prospektiven Studie sollen Säuglinge unter 6 Monaten, die Masern exponiert waren und IVIG (400mg pro kg KG) als PEP erhalten haben, sowie nicht gegen Masern geimpfte Kinder mit Kawasaki-Syndrom, die IVIG (2g pro kg KG) im Rahmen ihrer Therapie erhalten haben, eingeschlossen werden. Der Studienablauf ist in Abbildung 6 dargestellt. Vor IVIG-Gabe soll bei allen Patient\*innen ein klinischer Status erhoben, sowie eine Masernserologie (IgM- und IgG-ELISA und FRNT) durchgeführt werden. Bei den gegenüber Masern exponierten Säuglingen wird gleichzeitig eine RT-PCR auf Masern aus Wangenabstrich und Urin durchgeführt. Daneben werden das Geschlecht, Geburtsdatum, Gewicht, Vorstellungsdatum und MMR-Impfstatus erfasst. Bei masernexponierten Säuglingen wird

ebenfalls das Datum der Exposition sowie die Indexperson und die Sicherheit der Masern diagnose dokumentiert. Um den Umgang mit IVIG zu evaluieren wird vermerkt, wer die Entscheidung zur IVIG-Gabe getroffen hat, wie hoch die applizierte Dosis war und ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten sind. Rechnerisch ergibt sich für die in Deutschland verwendeten IVIG-Produkte nach vier (PEP nach Masernexposition) bzw. sechs Monaten (immunmodulatorische IVIG-Gabe zur Behandlung des Kawasaki-Syndroms) eine Serumkonzentration, welche sowohl im ELISA als auch im FRNT als negativ gewertet würden. Die Patient\*innen sollen daher nach vier bzw. sechs Monaten erneut einbestellt werden, um eine erneute klinische Untersuchung und Serologie durch eine Blutentnahme durchzuführen. Sofern der IgG-Titer nach vier bzw. sechs Monaten unter 0,2 IU/ml (ELISA) und 0,12 IU/ml (FRNT) gefallen ist, soll die MMR(V)-Impfung bereits vier Monate nach PEP mit IVIG gegen Masern bzw. sechs Monate nach IVIG wegen Kawasaki-Syndrom in der Klinik durchgeführt oder die Durchführung beim ambulanten Kinderarzt empfohlen werden. Sechs Wochen nach erfolgter Impfung soll der Titer aller Impfkompone nten durch eine erneute Blutentnahme überprüft werden. Die Laboruntersuchungen werden im Hauslabor der Klinik sowie im Nationalen Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln am Robert Koch-Institut durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2\_008\_20).

### 2.2.2 Partnerklinik-Rekrutierung und Studie durch die Erhebungseinheit für seltene Erkrankungen in Deutschland (ESPED)

Seit 2019 wurden kontinuierlich Kinderkliniken außerhalb Berlins angeschrieben und zur Kooperation motiviert. Durch direkten Kontakt und Kongressvorträge konnten weitere Partner gewonnen werden, sodass die Studie nun an 15 Kliniken in Deutschland und der Schweiz durchgeführt wird.

Da auch mit den kooperierenden Kliniken nur eine geringe Fallzahl zu erwarten war, traten wir an die „Erhebungseinheit für seltene Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) heran. Diese ist seit Jahren etabliert und fragt systematisch monatlich an allen Kinderkliniken Deutschlands das Vorkommen von bestimmten seltenen Erkrankungen ab. Um in diese Abfrage aufgenommen zu werden, erstellten wir ein Exposé und stellten unsere Studie dem ESPED-Beirat vor. Da regulär nur Studien aufgenommen werden, welche von den Kliniken einzeitig Daten zu einem definierten Fall abfragen und nicht darüber hinaus den Einschluss der Patient\*innen in die weitere Studie fordern, musste

der Fragebogen und das Anschreiben, welche die bereits kooperierenden Kliniken nutzen, für die Modalitäten der ESPED angepasst werden. Im Juni 2021 wurde die Studie in die monatliche Abfrage der ESPED aufgenommen. Seitdem erfolgt die systematische Befragung aller Kinderkliniken Deutschlands nach dem Vorkommen von masernexponierten Säuglingen. Bei Meldung eines Falls werden die Grunddaten des ersten Kontakts erfasst und der meldenden Person empfohlen, die Studienleitung zu kontaktieren, um dem Kind eine Teilnahme an der weiterführenden Studie (außerhalb der ESPED) zu ermöglichen.

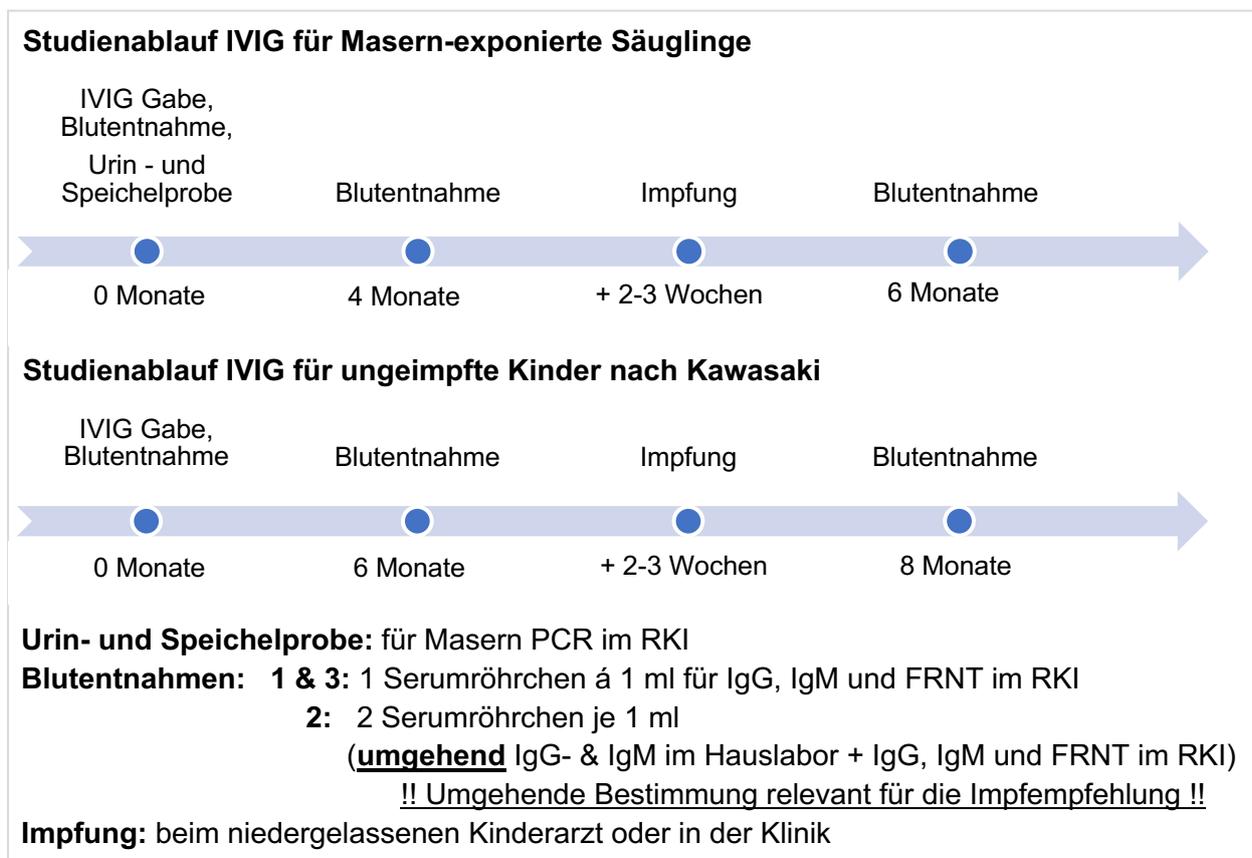


Abbildung 6: Übersicht Studienablauf „Wann impfen nach IVIG?“ mit Anweisungen für die teilnehmende Klinik. Eigene Darstellung.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 1. Studie: „Specifically increased rate of infections in children post measles in a high resource setting“

Teile der hier berichteten Ergebnisse wurden bereits bei Frontiers in Pediatrics publiziert: *Bühl et al. (2022) Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting. Front. Pediatr. 10:896086. doi: 10.3389/fped.2022.896086 (1).*

##### 3.1.1 Studienpopulation

###### 3.1.1.1 Fälle

Insgesamt konnten über die Patienteninformationssysteme 262 Kinder identifiziert werden, die in einer der neun Berliner Kinderkliniken mit Masern vorstellig wurden. Durch die explizite Betrachtung eines einzelnen Ausbruches war die mögliche Studienpopulation von vorneherein auf maximal 720 Kinder beschränkt, die in Berlin erkrankt und gemeldet worden waren (14, 58). Somit konnten letztlich 34,4% aller in Berlin an Masern erkrankten Kinder in die Studie eingeschlossen werden. Zwölf Patient\*innen wurden ausgeschlossen: neun aufgrund von Vorerkrankungen und zwei aufgrund eines permanenten Wohnsitzes außerhalb Berlins. Ein Patient ist im Zusammenhang mit der Maserninfektion verstorben. 73% (n=182) der Fälle wurden als „laborbestätigt“, 26% (n=65) als „klinisch vereinbar“ und lediglich 1% (n=3) als „Verdacht“ kategorisiert. Die Mehrheit der Patient\*innen (61%) war nicht gegen Masern geimpft, bei 28% war der Impfstatus nicht dokumentiert. Die Patient\*inneneigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

###### 3.1.1.2 Vergleich der Fallgruppe mit der Gesamtheit der mit Masern infizierten Kindern in Berlin während der Epidemie

Der Altersmedian der Fallgruppe lag bei 2,8 Jahren (Quartil 1: 0,9 Jahre, Quartil 3: 10,7 Jahre). Verglichen mit der Gesamtheit von 720 an Masern erkrankten Kindern während des Ausbruchs zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung ( $p = 0,05$ , siehe Abbildung 7). Bei 44 Patient\*innen wurde ein Asylstatus dokumentiert. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Gesamtheit der Ausbruchspopulation ( $p = 0,24$ ).

Tabelle 1: Patient\*inneneigenschaften, modifiziert nach Bühl et. al. 2022 (1).

<b>Variable</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Masern Fälle (n=250)</b>	<b>nicht- infektiös erkrankte Kontrollen (n=502)</b>	<b>infektiös erkrankte Kontrollen (n=498)</b>
Geschlecht, n (%)	männlich	136 (54)	291 (58)	280 (56)
	weiblich	114 (46)	211 (42)	218 (44)
Alter, median (Quartil 1, Quartil 3)		2.8 (0.9, 10.7)	2.7 (0.8, 10.8)	2.5 (0.9, 10.7)
Dokumentierter Asylstatus, n (%)		44 (18)	6 (1)	7 (1)
Behandlungsart, n (%)	Ambulant	154 (62)	310 (62)	307 (62)
	Stationär	96 (38)	192 (38)	191 (38)
	Aufenthaltsdauer, Mittelwert (SA)	3.9 (2.3)	3.0 (1.9)	3.6 (1.9)
WHO Masern Faldefinition, n (%)	Laborbestätigt	182 (73)		
	IgM	101 (55)		
	RT-PCR aus Speichel	134 (74)		
	RT-PCR aus Urin	89 (49)		
	Klinisch vereinbar	65 (26)		
Masern Symptome	Verdacht	3 (1)		
	Fieber	248 (99)		
	Ausschlag	244 (98)		
	Husten	166 (66)		
	Schnupfen	132 (53)		
MMR-Impfstatus, n (%)	Konjunktivitis	134 (54)		
	Nicht geimpft	153 (61)	95 (19)	108 (22)
	1x	18 (7)	9 (2)	26 (5)
	2x	8 (3)	42 (8)	80 (16)
	Unbekannt	71 (28)	356 (71)	284 (57)
Klinik der Erstvorstellung, n (%)	Klinik A	11 (4)	22 (4)	22 (4)
	Klinik B	32 (13)	52 (10)	65 (13)
	Klinik C	72 (29)	248 (49)	217 (44)
	Klinik D	19 (8)	0 (0)	0 (0)
	Klinik E	26 (10)	41 (8)	49 (10)
	Klinik F	58 (23)	112 (22)	111 (22)
	Klinik G	3 (1)	3 (1)	4 (1)
	Klinik H	14 (6)	0 (0)	0 (0)
	Klinik I	12 (5)	18 (4)	24 (5)

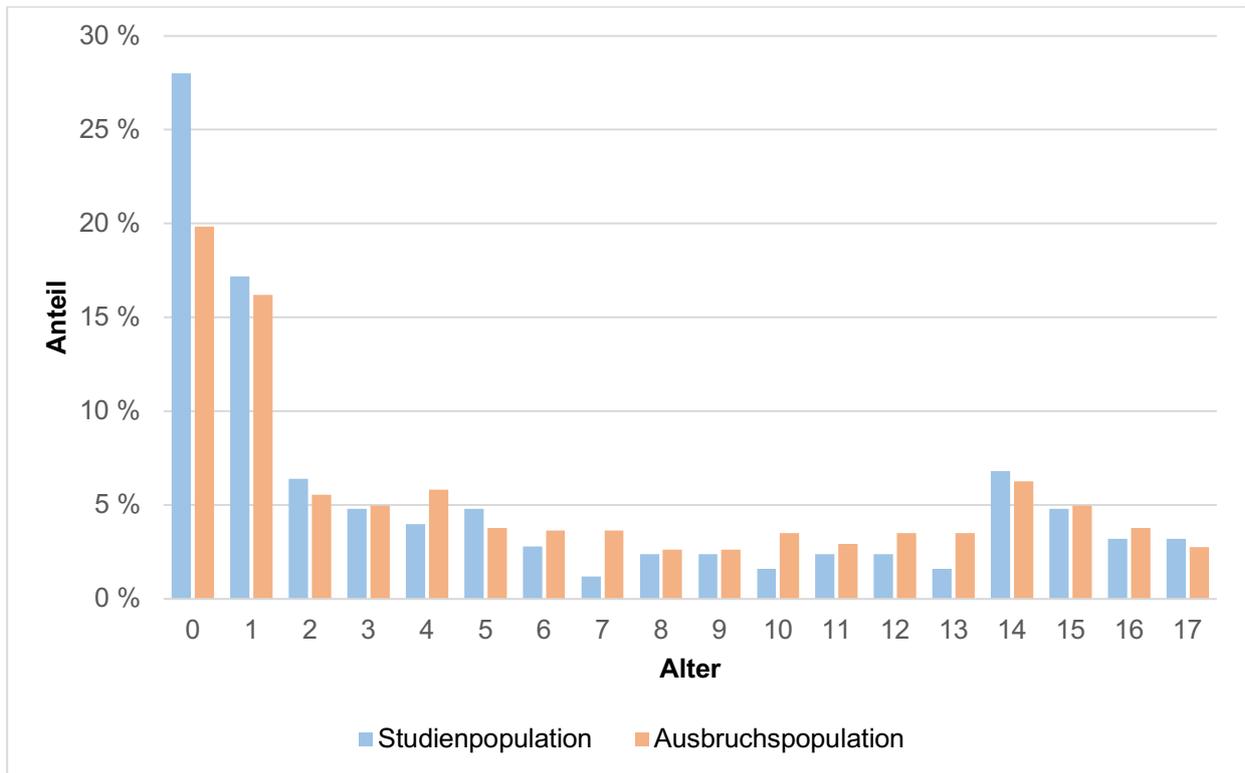


Abbildung 7: Altersverteilung der Studien- und Ausbruchspopulation in Jahren. Eigene Darstellung

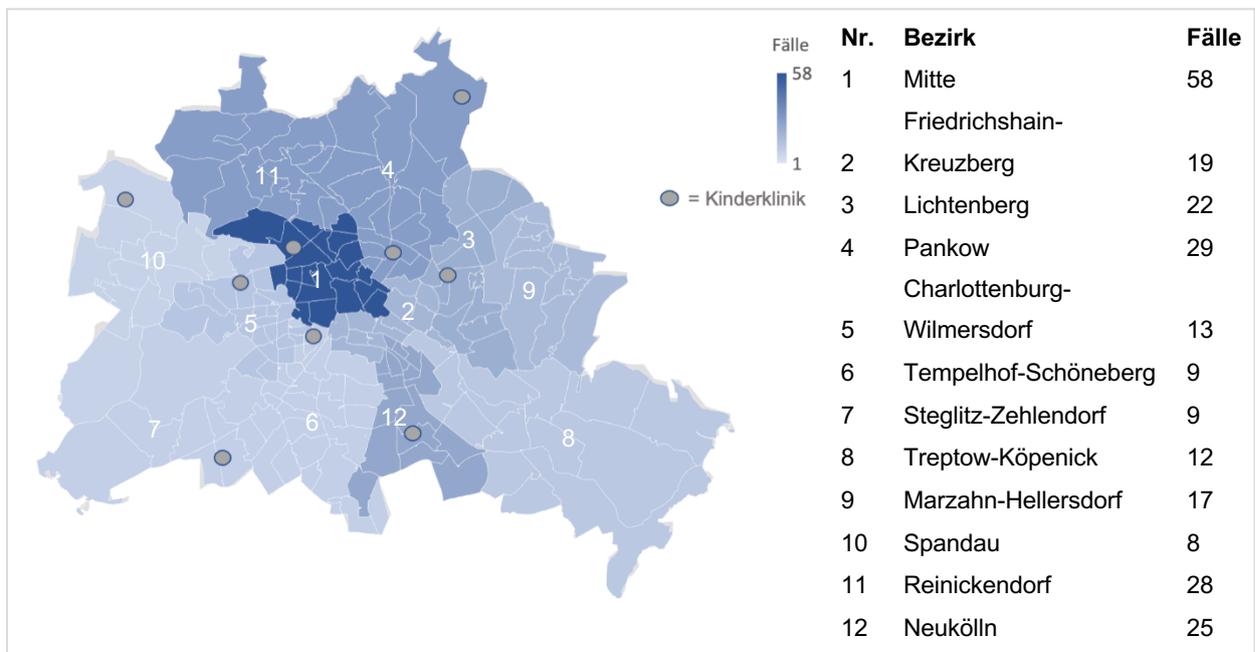


Abbildung 8: Verteilung der Studienpopulation nach Wohnbezirk über Berlin. Übersetzt aus Supplementary Material Bühl et al., 2022 (1).

Die Verteilung der erfassten Fälle anhand der Postleitzahlen des Wohnorts ist in Abbildung 8 dargestellt. Während die meisten Patient\*innen innerhalb der Studienpopulation im Bezirk Mitte gemeldet waren, zeigte sich in der Ausbruchspopulation eine breitere Streuung über die Stadt. Hier wurden mit etwa gleicher Verteilung über die Bezirke Friedrichshain-Kreuzberg, Neukölln, Mitte, Reinickendorf und Pankow je 11-13% der Fälle gemeldet (siehe Abbildung 9). Der Vergleich dieser Verteilung über die Stadt zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Studien- und gesamter Ausbruchspopulation. ( $p = 0,92$ , siehe Abbildung 9).

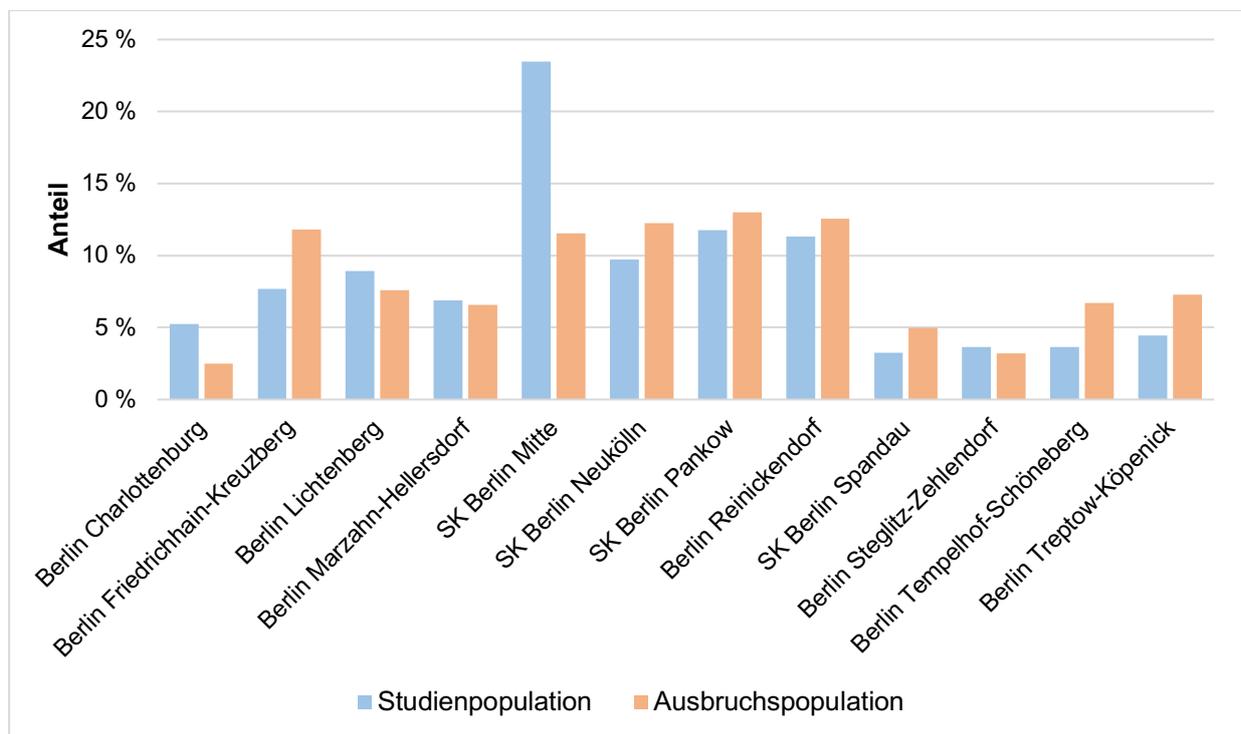


Abbildung 9: Verteilung der Studien- (orange) und Ausbruchspopulation (türkis) nach Wohnbezirk in Prozent. Modifiziert nach Supplementary Material Bühl et al., 2022 (1).

### 3.1.1.3 Kontrollen

Insgesamt wurden 502 nicht-infektiös erkrankte Kontrollen und 498 infektiös erkrankte Kontrollen eingeschlossen (2 Patient\*innen mussten nachträglich der nicht-infektiös erkrankten Kontrollgruppe zugewiesen werden). Während die häufigsten Diagnosen der nicht-infektiös erkrankten Kontrollen unfallchirurgischer Art (Gehirnerschütterung und Frakturen) waren, stellten sich die infektiös erkrankten Kontrollen initial am häufigsten mit akuten Infektionen der Atemwege (oberer und untere), Gastroenteritis oder Otitis Media vor. Die Matching-Kriterien mussten für 114 Kontrollen bezüglich des Geschlechts, 113

Kontrollen bezüglich des Erstvorstellungsdatums und 25 Kontrollen bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer ausgeweitet werden. In den Kontrollgruppen waren 19% (nicht-infektiös erkrankte Kontrollen) und 22% (infektiös erkrankte Kontrollen) nicht gegen Masern geimpft, jedoch wurde der Impfstatus bei 71%, respektive 57% nicht dokumentiert. Weitere Patient\*inneneigenschaften sind in Tabelle 1 dargestellt.

### 3.1.2 Wiedervorstellungen

Während der Beobachtungszeit von drei Jahren wurden 124 (50%) der Fälle, 285 (57%) der nicht-infektiös erkrankten Kontrollen und 311 (62%) der infektiös erkrankten Kontrollen mindestens einmal erneut vorstellig. Insgesamt wurden für diese Patient\*innen kumuliert 311, 680 und 842 Wiedervorstellungen dokumentiert.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Wiedervorstellungen nach Diagnosegruppen und Aufenthaltsart. Im Vergleich der Fälle zur nicht-infektiös erkrankte Kontrollgruppe war der Anteil an Patient\*innen mit Wiedervorstellungen im Beobachtungszeitraum vergleichbar (124 (50%) Fälle und 285 (57%) nicht-infektiös erkrankte Kontrollen,  $p = 0,08$ ). Hingegen zeigte sich in der Gruppe der infektiös erkrankten Kontrollen ein signifikant höherer Anteil von Wiedervorstellungen im Vergleich zur Fallgruppe (124 (50%) Fälle und 311 (62%) infektiös erkrankte Kontrollen,  $p = 0,001$ ).

Tabelle 2: Wiedervorstellungen, modifiziert nach Bühl et. al. 2022 (1).

	Masern Fälle		nicht-infektiös erkrankte Kontrollen		infektiös erkrankte Kontrollen	
	Pat. (n = 124)	WV (n = 334)	Pat. (n = 285)	WV (n = 680)	Pat. (n = 311)	WV (n = 843)
infektiöse Diagnose	90 (73)	212 (64)	<b>166 (58)</b>	<b>311 (46)</b>	221 (71)	<b>464 (55)</b>
Ambulant	79 (64)	190 (57)	<b>152 (53)</b>	<b>286 (42)</b>	192 (62)	<b>398 (47)</b>
Stationär	19 (15)	22 (7)	<b>24 (8)</b>	<b>25(4)</b>	56 (20)	66 (8)
Mit $\geq 3$ WV	33 (27)		<b>35 (12)</b>		<b>57 (18)</b>	
nicht-Infektiöse Diagnose	76 (61)	122 (37)	<b>220 (77)</b>	<b>369 (54)</b>	220 (71)	<b>379 (45)</b>
Ambulant	69 (56)	106 (32)	<b>199 (70)</b>	<b>320 (47)</b>	196 (63)	<b>332 (39)</b>
Stationär	13 (11)	16 (5)	43 (15)	49 (7)	42 (14)	47 (5)

N (%). Patient\*innen (Pat.) mit Wiedervorstellungen (WV) und Anzahl der WV im Beobachtungszeitraum, aufgeteilt nach Diagnosekategorien und Behandlungsart. Prozente in den Spalten „Pat.“ ergeben aufgrund von mehreren WV in beiden Kategorien  $>100\%$ . Dickgedruckte Werte sind signifikant ( $p < 0,05$ ) bei Vergleich der Proportionen zu Fällen.

### 3.1.2.1 Wochentage der Wiedervorstellungen

Bei Betrachtung der Wiedervorstellungen konnte ein zu erwartendes Muster der Verteilung dieser über die Woche gezeigt werden (siehe Abbildung 10). Zu Beginn der Woche stellten sich nur 12-14% der Patient\*innen erneut vor. Bereits am Mittwoch, an welchem Arztpraxen insbesondere am Nachmittag meist geschlossen haben, zeigte sich ein Anstieg mit bis zu 17% der dokumentierten Wiedervorstellungen. Nach einem kurzen Abfall nahm der Anteil der Wiedervorstellungen zum Wochenende erneut zu. Während die Kontrollen häufig bereits am Freitag die Rettungsstelle aufsuchten, stieg der Anteil der Fälle erst am Samstag auf 20% der Wiedervorstellungen an.

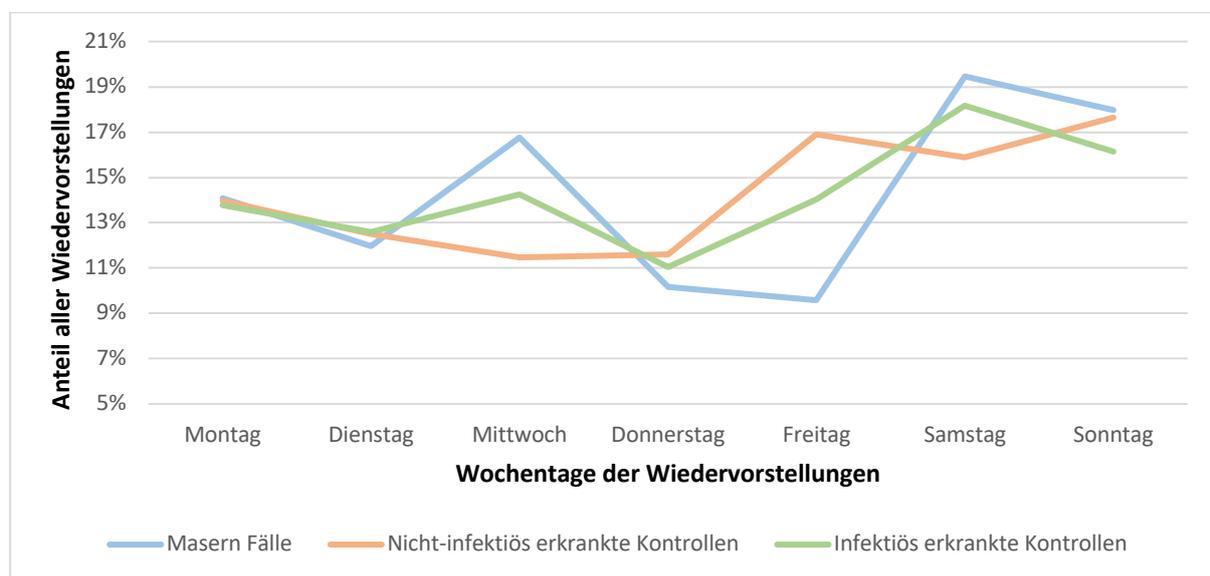


Abbildung 10: Verteilung der Wiedervorstellungen über die Wochentage. Eigene Darstellung.

### 3.1.2.2 Wiedervorstellungen aufgrund von nicht-infektiösen Erkrankungen

Beide Kontrollgruppen zeigten im Vergleich zur Fallgruppe einen signifikant höheren Anteil an Wiedervorstellungen aufgrund von nicht-infektiösen Erkrankungen (369 (54%) Wiedervorstellungen der nicht-infektiös erkrankten Kontrollen und 379 (45%) Wiedervorstellungen der infektiös erkrankten Kontrollen gegen 122 (37%) Wiedervorstellungen der Fälle,  $p < 0,001$  und  $p = 0,01$ , respektive,

Tabelle 2). In der Gruppe der nicht-infektiös erkrankten Kontrollen war zusätzlich der Anteil an Patient\*innen mit mindestens einer Wiedervorstellung aufgrund einer nicht-infektiösen Erkrankung im Vergleich zu den Fällen signifikant höher (220 (77%) nicht-infektiös erkrankte Kontrollen gegen 76 (61%) Fälle). Die häufigsten Wiedervorstellungen aufgrund von nicht-infektiösen Erkrankungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Nicht-infektiöse ICD-Diagnosen bei Wiedervorstellungen (WV). ICD-Codes nach ICD-10-GM Version 2023 (62).

Masern Fälle (n Pat. = 76, n WV = 122)				nicht-infektiös erkrankte Kontrollen (n Pat. = 220, n WV = 369)				infektiös erkrankte Kontrollen (n Pat. = 220, n WV = 379)			
ICD-Code	Beschreibung	N	% der WV	ICD-Code	Beschreibung	N	% der WV	ICD-Code	Beschreibung	N	% der WV
S06.0	Gehirnerschütterung	9	7%	S00.95	Oberflächliche Verletzung des Kopfes, Teil nicht näher bezeichnet: Prellung	22	6%	R10.4	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	15	4%
S00.95	Oberflächliche Verletzung des Kopfes, Teil nicht näher bezeichnet: Prellung	7	6%	K59.0	Obstipation	11	3%	S00.95	Oberflächliche Verletzung des Kopfes, Teil nicht näher bezeichnet: Prellung	15	4%
S01.0	Offene Wunde der behaarten Kopfhaut	4	3%	L50.9	Urtikaria, nicht näher bezeichnet	11	3%	R11	Übelkeit und Erbrechen	14	4%
S53.0	Luxation des Radiuskopfes	4	3%	R11	Übelkeit und Erbrechen	9	2%	S01.0	Offene Wunde der behaarten Kopfhaut	11	3%
J98.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Atemwege	3	2%	R10.4	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	8	2%	R21	Hautausschlag und sonstige unspezifische Hauteruptionen	10	3%
R10.4	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	3	2%	S53.0	Luxation des Radiuskopfes	8	2%	S01.80	Nicht näher bezeichnete offene Wunde sonstiger Teile des Kopfes	10	3%
R11	Übelkeit und Erbrechen	3	2%	S01.9	Offene Wunde des Kopfes, Teil nicht näher bezeichnet	7	2%	K59.0	Obstipation	8	2%
S00.35	Oberflächliche Verletzung der Nase: Prellung	3	2%	S61.0	Offene Wunde eines oder mehrerer Finger ohne Schädigung des Nagels	7	2%	L50.9	Urtikaria, nicht näher bezeichnet	7	2%
T25.20	Verbrennung Grad 2a der Knöchelregion und des Fußes	3	2%	S06.0	Gehirnerschütterung	6	2%	K52.9	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	6	2%

Fortsetzung Tabelle 3: Nicht-infektiöse ICD-Diagnosen bei Wiedervorstellungen (WV). ICD-Codes nach ICD-10-GM Version 2023 (62).

K52.9	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	2	2%	S60.0	Prellung eines oder mehrerer Finger ohne Schädigung des Nagels	6	2%	R51	Kopfschmerz	6	2%
K59.0	Obstipation	2	2%	S60.2	Prellung sonstiger Teile des Handgelenkes und der Hand	6	2%	S01.9	Offene Wunde des Kopfes, Teil nicht näher bezeichnet	6	2%
Q18.0	Branchiogene(r) Sinus, Fistel und Zyste	2	2%	S80.0	Prellung des Knies	6	2%	S06.0	Gehirnerschütterung	6	2%
S01.51	Offene Wunde: Lippe	2	2%	S83.6	Verstauchung und Zerrung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Knies	6	2%	S60.2	Prellung sonstiger Teile des Handgelenkes und der Hand	6	2%
S05.0	Verletzung der Konjunktiva und Abrasio corneae ohne Angabe eines Fremdkörpers	2	2%	S93.40	Verstauchung und Zerrung des oberen Sprunggelenkes: Teil nicht näher bezeichnet	6	2%	S93.40	Verstauchung und Zerrung des oberen Sprunggelenkes: Teil nicht näher bezeichnet	6	2%
S06.9	Intrakranielle Verletzung, nicht näher bezeichnet	2	2%	S00.35	Oberflächliche Verletzung der Nase: Prellung	5	1%	G58.0	Interkostalneuropathie	5	1%
S60.2	Prellung sonstiger Teile des Handgelenkes und der Hand	2	2%	S00.85	Oberflächliche Verletzung sonstiger Teile des Kopfes: Prellung	5	1%	R05	Husten	5	1%
S90.3	Prellung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Fußes	2	2%	S01.0	Offene Wunde der behaarten Kopfhaut	5	1%	S53.0	Luxation des Radiuskopfes	5	1%
T63.4	Toxische Wirkung: Gift sonstiger Arthropoden	2	2%	S01.80	Nicht näher bezeichnete offene Wunde sonstiger Teile des Kopfes	5	1%	S80.0	Prellung des Knies	5	1%
N10	Akute tubulointerstitielle Nephritis	2	2%	S42.41	Fraktur des distalen Endes des Humerus: Suprakondylär	5	1%	S01.51	Offene Wunde: Lippe	4	1%

Tabelle 4: Infektiöse ICD-Diagnosen bei Wiedervorstellungen (WV). ICD-Codes nach ICD-10-GM Version 2023 (62). Modifiziert nach Supplementary Material Bühl et al., 2022 (1).

Masern Fälle (n Pat. = 90, n WV= 212)				Nicht-Infektiös erkrankte Kontrollen (n Pat. = 166, n WV = 311)				Infektiös erkrankte Kontrollen (n Pat. = 221, n WV = 464)			
ICD-Code	Beschreibung	N	% WV	ICD-Code	Beschreibung	N	% WV	ICD-Code	Beschreibung	N	% WV
A09.0 oder A09.9	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen oder nicht näher bezeichneten Ursprungs	34	16%	J06.9	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	51	16%	J06.9	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	76	16%
J06.9	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	22	10%	B34.9	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet	30	10%	A09.0 oder A09.9	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen oder nicht näher bezeichneten Ursprungs	55	12%
B34.9	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet	13	6%	A09.9	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis nicht näher bezeichneten Ursprungs	26	8%	B34.9	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet	50	11%
J20.9	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	13	6%	H66.9	Otitis media, nicht näher bezeichnet	15	5%	J20.9	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	40	9%
H66.9	Otitis media, nicht näher bezeichnet	9	4%	J02.9	Akute Pharyngitis, nicht näher bezeichnet	12	4%	H66.9	Otitis media, nicht näher bezeichnet	23	5%
J03.0	Streptokokken-Tonsillitis	9	4%	J38.5	Laryngospasmus	12	4%	J03.9	Akute Tonsillitis, nicht näher bezeichnet	23	5%
J02.9	Akute Pharyngitis, nicht näher bezeichnet	6	3%	J00	Akute Rhinopharyngitis	12	4%	J38.5	Laryngospasmus	19	4%
				J03.9	Akute Tonsillitis, nicht näher bezeichnet	10	3%				

### 3.1.2.3 Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen

Im Beobachtungszeitraum konnte gezeigt werden, dass sich die Fallgruppe signifikant häufiger erneut aufgrund von infektiösen Erkrankungen vorstellte (212 (64%) Wiedervorstellungen der Fälle gegen 311 (46%) Wiedervorstellungen der nicht-infektiös und 464 (56%) Wiedervorstellungen der infektiös erkrankten Kontrollen,  $p < 0,001$  und  $p = 0,01$ , respektive,

Tabelle 2). Hierbei war das relative Risiko der Patient\*innen erneut mit einer infektiösen Erkrankung vorstellig zu werden im Vergleich zur nicht-infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikant um 1,5 (95% KI 1,2-1,9,  $p = 0,009$ ) und im Vergleich zur infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikant um 1,3 (95% KI 1,0-1,6,  $p = 0,034$ ) erhöht (Abbildung 11). Sofern ein Kind in den drei Jahren nach einer Maserninfektion in einer Notaufnahme vorgestellt wurde, war das Risiko dort mit einer infektiösen im Vergleich zu einer nicht-infektiösen Erkrankung diagnostiziert zu werden gegenüber der nicht-infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikant um 1,6 (95% KI 1,4-2,0,  $p < 0,001$ ) und gegenüber der infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikant um 1,3 (95% KI 1,1-1,6,  $p = 0,002$ ) erhöht (Abbildung 11). Zusätzlich war der Anteil der Patient\*innen mit mindestens drei Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen in der Fallgruppe signifikant höher als in den Kontrollgruppen (22 (27%) Fälle gegen 35 (12%) nicht-infektiös erkrankte Kontrollen und 57 (18%) infektiös erkrankte Kontrollen,  $p < 0,001$ , respektive  $p = 0,04$ , Tabelle 2). Das relative Risiko war hierbei in der Fallgruppe um 1,8 (95% KI 1,3-2,4,  $p = 0,01$ ) im Vergleich zur nicht-infektiös und um 1,4 (95% KI 1,0-1,9,  $p = 0,04$ ) im Vergleich zur infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikant erhöht (Abbildung 12).

Neben dem signifikant höheren Anteil an Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen zeigte sich im Vergleich zur nicht-infektiös erkrankten Kontrollgruppe auch ein signifikant höherer Anteil an Patient\*innen mit mindestens einer Wiedervorstellung aufgrund einer infektiösen Erkrankung in der Fallgruppe (90 (73%) Fälle gegen 166 (58%) nicht-infektiös erkrankte Kontrollen,  $p = 0,006$ ,

Tabelle 2). Zusätzlich war der Anteil an stationären Aufnahmen aufgrund von infektiösen Erkrankungen in der Fallgruppe signifikant höher als in der Gruppe der nicht-infektiös erkrankten Kontrollen (19 (15%) Fälle gegen 24 (8%) nicht-infektiös erkrankte Kontrollen  $p = 0,03$ ,

Tabelle 2). Die häufigsten Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Interessanterweise zeigte sich auch zwischen den beiden Kontrollgruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Wiedervorstellungen aufgrund einer infektiösen Erkrankung: Die infektiös erkrankten Kontrollen wiesen signifikant mehr Wiedervorstellungen auf als die nicht-infektiös erkrankten Kontrollen (311 (46%) nicht-infektiös erkrankte Kontrollen gegen 464 (55%) infektiös erkrankte Kontrollen,  $p < 0,001$ , Tabelle 2). Hierbei zeigte sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko der infektiös erkrankten Kontrollen von 1,2 (95% KI 1,0-1,5,  $p = 0,027$ ) gegenüber der nicht-infektiös erkrankten Kontrollen, erneut mit einer infektiösen Erkrankung vorstellig zu werden (Abbildung 11). Weiters zeigten die infektiös erkrankten Kontrollen ein signifikant erhöhtes Risiko von 1,2 (95% KI 1,1-1,3,  $p < 0,001$ ), in der Notaufnahme erneut mit einer infektiösen Erkrankung im Vergleich zu einer nicht-infektiösen Erkrankung diagnostiziert zu werden (Abbildung 11).

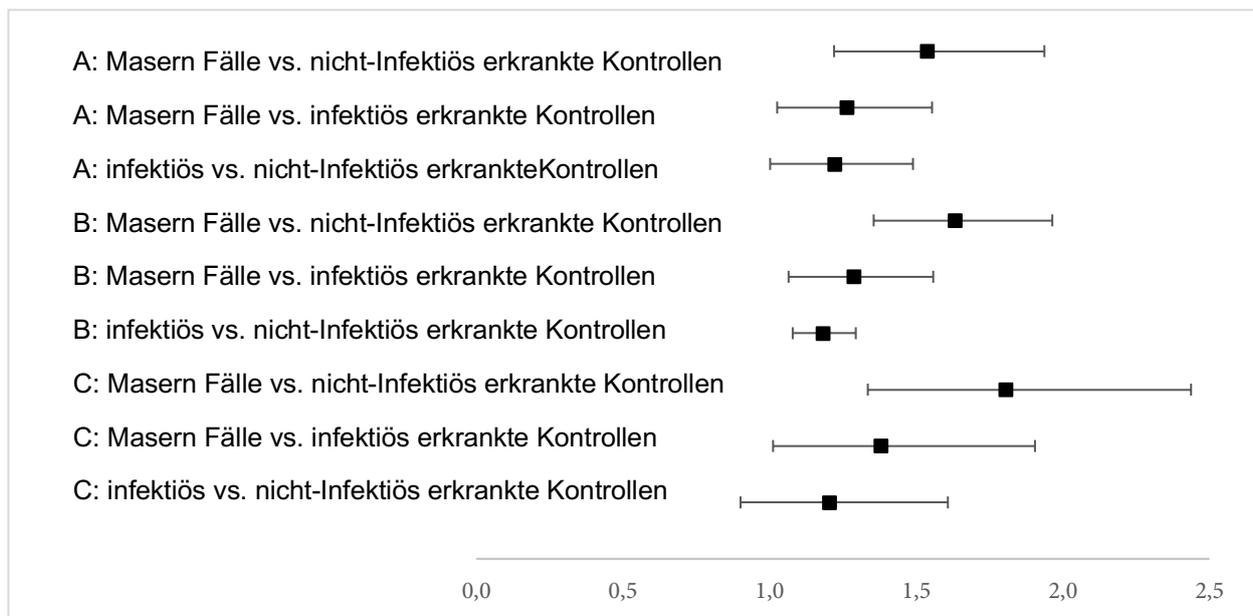


Abbildung 11: Relative Risiken für ambulante Wiedervorstellungen. Modifiziert nach Bühl et al. 2022 (1).

A: Relatives Risiko für eine ambulante Wiedervorstellung aufgrund einer infektiösen Erkrankung (nur Patient\*innen mit Wiedervorstellungen berücksichtigt)

B: Relatives Risiko für eine ambulante Wiedervorstellung aufgrund einer infektiösen Erkrankung im Vergleich zu einer nicht-infektiösen Erkrankung

C: Relatives Risiko für drei oder mehr ambulante Wiedervorstellung aufgrund einer infektiösen Erkrankung

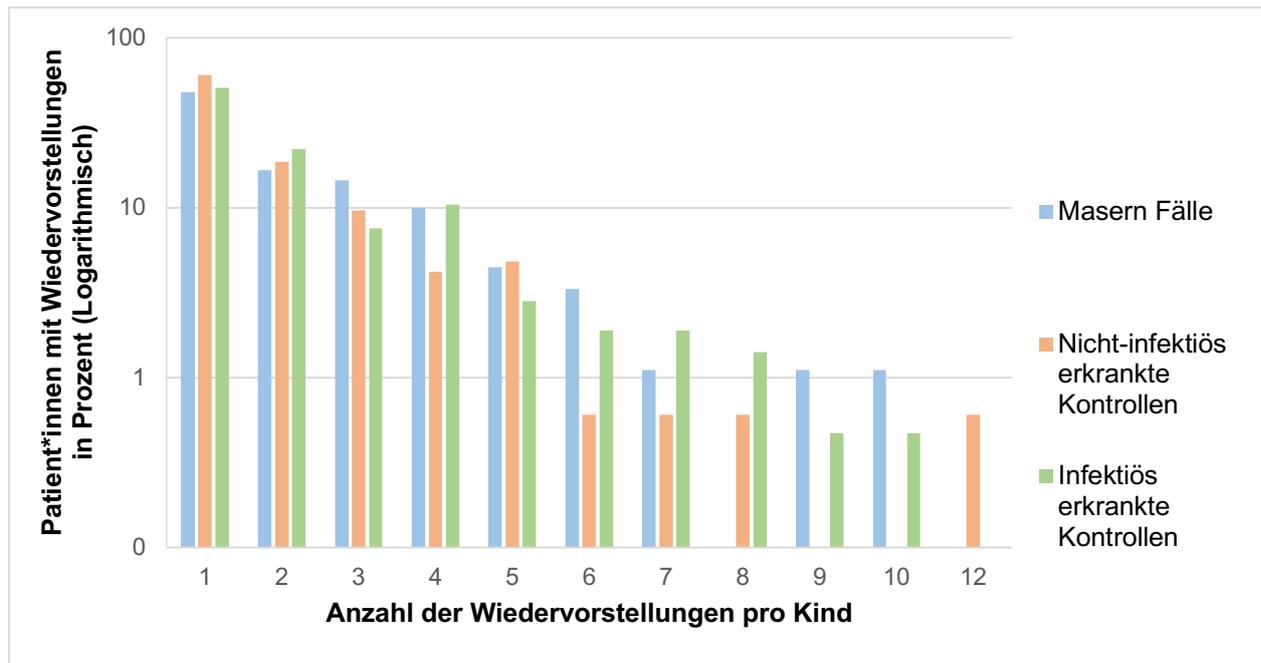


Abbildung 12: Anzahl der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen in Prozent pro Patient\*in. Übersetzt aus Supplementary Material Bühl et al., 2022 (1).

### 3.1.2.3.1 Verteilung der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen über den Beobachtungszeitraum

Die unter 3.1.2.3 beschriebenen Unterschiede zeigten sich über den gesamten Beobachtungszeitraum. Da die Fälle über 11 Monate registriert wurden, musste die Verteilung der Wiedervorstellungen relativ zum Einschlussdatum betrachtet werden. Dadurch ist eine Schwankung und Zunahme von Wiedervorstellungen insbesondere in den Wintermonaten zu vernachlässigen. Bei Betrachtung der Frequenz der Wiedervorstellungen über den Beobachtungszeitraum konnte eine Abnahme der dokumentierten Wiedervorstellungen gezeigt werden. Es zeigte sich in allen Gruppen eine ähnliche Verteilung der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen über die drei Jahre. Unterschiede zwischen den Gruppen betragen maximal 3% innerhalb der einzelnen Jahre. Gleichzeitig konnte eine Abnahme der Wiedervorstellungen über den Beobachtungszeitraum gezeigt werden. Ca 50% der Wiedervorstellungen summierten sich auf das erste Jahr nach Einschluss. In das zweite Jahr fielen ca. 30% der Wiedervorstellungen und in das dritte Jahr nach Einschluss nur noch ca. 20%. Die Prozentuelle Verteilung der Wiedervorstellungen ist in Abbildung 13 dargestellt.

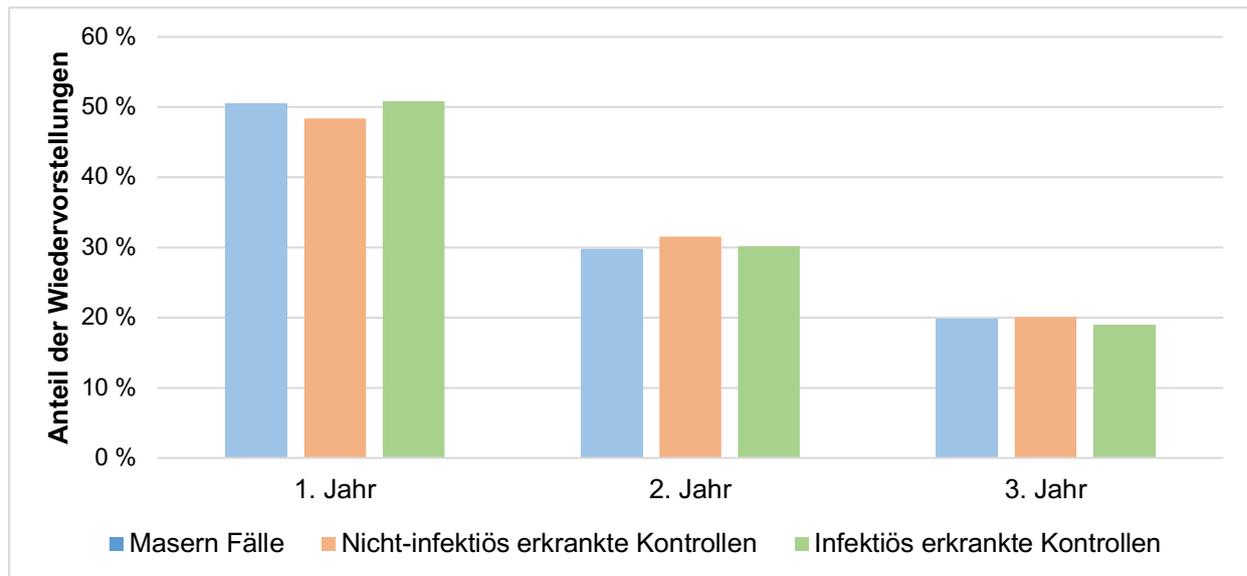


Abbildung 13: Verteilung der Wiedervorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen im Beobachtungszeitraum. Eigene Darstellung.

Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied im Abstand der ersten Wiedervorstellung zum Einschlusszeitpunkt zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der Median bis zur ersten Wiedervorstellung bei der Fallgruppe bei 356 Tagen (min. 7, max. 1093 Tage), bei den nicht-infektiös erkrankten bei 382 (min. 1, max. 1094 Tage) bzw. den infektiös erkrankten Kontrollen bei 365 Tagen (min. 3, max. 1093 Tage).

### 3.1.2.3.2 Auswirkung der Schwere der initialen Erkrankung auf Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen

Die Analyse nach Schwere der Maserninfektion bzw. dem initialen Aufenthaltsgrund für die Kontrollen zeigte nur gegenüber der nicht-infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikante Unterschiede ( $p = 0,007$ ). Eine initiale Erkrankung, sowohl innerhalb der Fall- als auch Kontrollgruppen, wurde ab einer stationären Aufenthaltsdauer von mehr als fünf Tagen als schwer definiert. Insgesamt wurden 22 Kinder der Fallgruppe und 46 Kinder der nicht-infektiös erkrankten bzw. 42 Kinder der infektiös erkrankten Kontrollen beim Erstkontakt über fünf Tage stationär behandelt. Von diesen Kindern stellten sich 12 (55%) Kinder der Fallgruppe und 10 (22%) bzw. 23 (55%) mindestens einmal erneut aufgrund von infektiösen Erkrankungen vor. Trotz der Erwartung, dass eine schwerere Maserninfektion auch eine schwerere Immunamnesie nach sich ziehen würde, stellten sich diese Patient\*innen nur im Vergleich zur nicht-infektiös erkrankten Kontrollgruppe signifikant häufiger aufgrund von Infektionen erneut vor und nicht häufiger als die infektiös erkrankten Kontrollen.

### 3.1.2.3.3 Schwere der Erkrankungen bei Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen

Obwohl sich die Fallgruppe häufiger aufgrund von Infektionen wiedervorstellte, unterscheiden sich die Wiedervorstellungen nicht im Schweregrad der Erkrankungen zu denen der Kontrollgruppen. Um den Schweregrad der Wiedervorstellungen zu kategorisieren, wurden alle ICD-kodierten infektiösen Erkrankungen nach Invasivität der Infektion (Nachweis eines Erregers an einem sonst sterilen Ort im Vergleich zu epithelialen Oberflächen) eingeteilt, sodass beispielsweise eine Meningitis, Osteomyelitis oder Lobärpneumonie als schwerwiegender gegenüber einer Gastroenteritis, Harnwegsinfektion oder Bronchopneumonie klassifiziert wurde. Dabei stellten sich 7 (3%) Kinder der Fallgruppe und 9 (3%) Kinder der nicht-infektiös erkrankten bzw. 21 (4%) Kinder der infektiös erkrankten Kontrollen erneut mit als schwerwiegend kategorisierten Infektionen vor.

### 3.1.2.3.4 Auswirkung des MMR-Impfstatus auf Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen

Bei Betrachtung der weiteren Wiedervorstellungen aller Patient\*innen (Fälle und Kontrollen gemeinsam) aufgrund von infektiösen Erkrankungen aufgeschlüsselt nach MMR-Impfstatus zeigte sich, dass zwei Mal gegen Masern geimpfte Kinder signifikant seltener erneut aufgrund von Infektionen vorstellig wurden als nicht gegen Masern geimpfte Kinder ( $p < 0,001$ ). Hierbei stellten sich nur 30% ( $n=39$ ) der zweifach gegen MMR-geimpften Kinder erneut wegen einer Infektion vor, während sich von den nicht gegen MMR-geimpften Kindern 48% ( $n=196$ ) erneut wegen einer Infektion vorstellten. Bei gleicher Analyse innerhalb der vorab definierten Gruppen (Fälle und Kontrollen) zeigte sich ebenfalls eine deutlich höhere Rate an Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen bei ungeimpften Kindern. Während sich von den zweifach geimpften Kindern nur 13% ( $n=1$ ) aus der Gruppe der Fälle, 19% ( $n=8$ ) aus der Gruppe der nicht infektiös erkrankten Kontrollen und 38% ( $n=30$ ) aus der Gruppe der infektiös erkrankten Kontrollen erneut aufgrund von Infektionen vorstellten, waren es bei den ungeimpften Kindern 40% ( $n=68$ ), respektive 48% ( $n=50$ ) und 58% ( $n=78$ ). Ob diese Beobachtung dem vermutlich grundsätzlich vollständigerem Impfstatus der zweifach gegen MMR-geimpften Kinder oder der Wirkung der MMR-Impfung direkt zuzuschreiben wäre, kann nur spekuliert werden.

### **3.2 2. Studie: Wann nach intravenösem IgG aktiv gegen Masern impfen? - “Wann impfen nach IVIG“**

Durch die Schutzmaßnahmen aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie sind in den Jahren nach Anlaufen der Studie kaum Masernfälle aufgetreten, sodass bislang keine masernexponierten Säuglinge in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Im zweiten Ast der Studie konnten bislang zwei Patient\*innen in Berlin in die Studie eingeschlossen werden. Beide Kinder stellten sich mit einem Kawasaki-Syndrom vor und erhielten IVIG zur Behandlung. Nach sechs Monaten war bei einem Kind kein Masern-IgG mehr nachweisbar und nach aktiver Immunisierung mittels MMR-Vakzine wurde eine Serokonversion beobachtet. Beim zweiten Kind wurde nach 6 Monaten weiterhin ein positives Masern-IgG bestimmt, sodass dieses Kind nicht geimpft werden konnte und aus der Studie ausscheiden musste. Zwei weitere Kinder mit Kawasaki-Syndrom wurde im September und Dezember 2022 in der Schweiz in die Studie eingeschlossen und hatten vor IVIG-Gabe keine nachweisbaren Masern-Antikörper.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Studie zum Masernausbruch 2014/2015 in Berlin sollte die Hypothese testen, dass Maserninfektionen im Kindesalter zu einer für das Masernvirus spezifischen Immunamnesie führen. Es konnte gezeigt werden, dass sich Kinder, die sich im Rahmen dieses größten Ausbruches der letzten 15 Jahre in Deutschland mit Masern infizierten, im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen häufiger aufgrund von infektiösen Erkrankungen in einer Kinderklinik wiedervorstellten. Ebenso war das relative Risiko für diese Vorstellungen und auch das Risiko beim Aufsuchen einer Notaufnahme mit einer Infektion diagnostiziert zu werden gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht. Insbesondere konnte die erhöhte Infektionsanfälligkeit auch erstmalig im Vergleich mit Kindern, die sich ursprünglich aufgrund einer anderen Infektion vorstellten, beobachtet werden. Von einem spezifisch nach einer Maserninfektion erhöhten Risiko für weitere Infektionen kann daher auch in Deutschland ausgegangen werden.

Unsere Ergebnisse bestärken die Vermutung, dass die bereits bekannte zelluläre Immunamnesie auch in Deutschland, einem Land mit einem der leistungsfähigsten Gesundheitssystemen weltweit, eine klinische Bedeutung hat. Sowohl die höhere Anzahl an Wiedervorstellungen als auch die erhöhten Risiken für Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen bei Kindern der Fallgruppe, die abgesehen von einer vorangegangenen Maserninfektion keine soziodemografischen Abweichungen oder Unterschiede bezüglich Vorerkrankungen zu den Kindern der Kontrollgruppen aufweisen, unterstreichen den Masernvirus-spezifischen Effekt für diese Beobachtungen. Es wurde nicht gezeigt, dass die nachfolgenden Infektionen einen schwereren Verlauf nehmen. Dies ist möglicherweise den hohen Ressourcen und Hygienestandards des flächendeckenden Gesundheitssystems in Deutschland zuzuschreiben, während im Vergleich weltweit weiterhin jährlich mindestens 60.700 Menschen (2020) an oder an den Folgen einer Maserninfektion versterben (9). Daher wurde die Immunamnesie nach Masern bislang insbesondere in Ländern des globalen Südens beobachtet und für die hohe Masern-assoziierte Sterblichkeit verantwortlich gemacht. Jedoch zeigen unsere Ergebnisse, dass die Vulnerabilität von Kindern gegenüber Masern und möglichen Komplikationen auch in Deutschland weiterhin hoch und potenziell langfristig gesundheitsgefährdend ist.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Kinder über alle Gruppen hinweg, die gegen Masern, Mumps und Röteln geimpft waren, seltener in einer Notaufnahme vorstellig wurden. Dieses Ergebnis reiht sich in die zahlreichen Beobachtungen der Senkung von Mortalität und Morbidität nach Einführung der MMR-Impfung weltweit ein und betont die Wichtigkeit dieser Impfung.

#### **4.2 Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

Bislang haben nur wenige Studien das Auftreten einer Immunamnesie nach Masern in Ländern des globalen Nordens epidemiologisch untersucht.

Als erste großangelegte Studie zur klinischen Ausprägung der Immunamnesie untersuchten Mina et al. 2015 Populationsdaten zur Mortalitätsrate von nicht-Masern-Infektionen aus Großbritannien, den USA und Dänemark (54). Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Maserninzidenz und der Mortalitätsrate, insbesondere jedoch der Rückgang der Mortalität nach Einführung der MMR-Impfung, nachgewiesen werden (54). Zwar wurde kein kausaler Zusammenhang zwischen einer Immunamnesie und einer Masernerkrankung bewiesen, jedoch erscheint eine Assoziation wahrscheinlich. Durch die direkte Nachverfolgung von weiteren Infektionen nach Masern konnten wir die Beobachtungen zur Mortalität auf die langfristig erhöhte Morbidität nach Masern übertragen.

In einer 2018 publizierten Studie wurden Gesundheitsdaten der Jahre 1990 bis 2014 von über 2000 Kindern aus Großbritannien für fünf Jahre nach Maserninfektion ausgewertet und mit Kindern ohne Maserninfektion verglichen (55). Durch das zentralisierte britische Gesundheitssystem konnten umfassende Daten zu erneuten Infektionen, verschriebenen Antiinfektiva, sowie Hospitalisierungsrate erfasst werden (55). Es wurde ein erhöhtes relatives Risiko von bis zu 1,44 für weitere Infektionen für Kinder nach Maserninfektion nachgewiesen (55). Ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung zeigte sich nur im ersten Monat, während das relative Risiko für verschriebene Antiinfektiva über den gesamten Beobachtungszeitraum um bis zu 3,6 erhöht war (55). Unsere Ergebnisse reihen sich mit einem erhöhten Risiko für weitere Vorstellungen aufgrund von Infektionen von 1,6 bzw. 1,3 in die Beobachtungen von Gadroen et al. ein. Mit dem Aufteilen unserer Kontrollgruppen in nicht-infektiös und infektiös erkrankte Kontrollen deutet das erhöhte relative Risiko von 1,3 gegenüber der infektiös erkrankten Kontrollgruppe auf einen masernspezifischen Effekt hin. Ebenfalls konnten wir einen signifikanten Unterschied

zwischen den Gruppen für mindestens drei Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen nachweisen, welches sich mit den Ergebnissen der großen Kohorte aus Großbritannien deckt.

Eine dritte Studie aus einem Land mit hoher medizinischer Versorgung wurde in der Schweiz durchgeführt (56). Hier wurden 113 Kinder, welche zwischen 2000 und 2014 mit Masern in einem Krankenhaus behandelt wurden, für fünf Jahre nachverfolgt und mit Kontrollen mit nicht-infektiösem Krankenhausaufenthalt verglichen (56). Es konnte insbesondere im ersten Jahr nach Maserninfektion ein erhöhtes relatives Risiko für eine Rehospitalisierung aufgrund einer Infektionserkrankung nachgewiesen werden, welches sich in die bisherige Datenlage einreicht (56). Über einen weitaus kürzeren Zeitraum von 10 Monaten gelang es uns auf einen großen Ausbruch bezogen 250 Patient\*innen nach Masern nachzuverfolgen. Unsere Kohorte zeigte kein erhöhtes Risiko für erneute stationäre Aufenthalte. Durch das Miterfassen von Vorstellungen in der Notaufnahme wurden auch infektiöse Erkrankungen dokumentiert, die keiner stationären Behandlung bedurften.

Unsere Studie zur MMR-Impfung nach Postexpositionsprophylaxe aufgrund einer Masernexposition bzw. Therapie des Kawasaki-Syndroms wird erstmalig Daten zum optimalen Zeitpunkt der Impfung nach intravenöser Gabe von Immunglobulinen generieren. Nachdem die Empfehlungen des Abstands der Impfung nach IVIG weltweit aus Daten nach intramuskulärer Applikation von Immunglobulinen berechnet wurden, ist der notwendige Zeitraum aufgrund einer potenziell anderen Pharmakokinetik möglicherweise zu großzügig eingeschätzt worden. Damit ist ein nicht suffizienter Schutz der Kleinkinder gegenüber einer Maserninfektion zu Ende des momentan Empfohlenen Zeitraums denkbar.

### **4.3 Stärken und Schwächen der Studien**

#### **4.3.1 1. Studie: „Specificity increased rate of infections in children post measles in a high resource setting“**

Aufgrund des Studiendesigns konnten nur Kinder, bei denen die Diagnose „Masern“ in einer der neun Berliner Kinderkliniken gestellt wurde, eingeschlossen werden. Somit war die endgültige Studienpopulation auf maximal 262 Kinder, und somit etwas mehr als ein Drittel aller registrierten Masernfälle innerhalb des Ausbruchs, begrenzt. Leider war es nicht möglich Kinder zu erfassen, welche von niedergelassenen Kinderärzt\*innen mit

Masern diagnostiziert wurden. Nur so wäre eine weitere Annäherung der Studienpopulation an die des gesamten Ausbruches und die Nachverfolgung dieser Patient\*innen in den Kliniken möglich gewesen. Gleichzeitig konnten die in den Kliniken erfassten Patient\*innen auch nicht in den Praxen nachverfolgt werden. Dementsprechend ist anzunehmen, dass durch die alleinige Erfassung im Krankenhaus weitaus weniger Kinderärzt\*inkontakte registriert wurden, da Erkrankungen, wegen derer ein\*e niedergelassene\*r Kinderärzt\*in aufgesucht wurde, nicht in die Analyse eingehen konnten. Es ist jedoch anzunehmen, dass die weitere Erfassung bei niedergelassenen Kinderärzt\*innen die Anzahl der Wiedervorstellungen in allen drei Gruppen ähnlich erhöht, und somit die Ergebnisse nicht maßgeblich beeinflusst hätte.

Alle Vorstellungen der Patient\*innen wurden nach vergebener ICD-Diagnosecode in infektiöse oder nicht-infektiöse Vorstellungen eingeteilt. Dabei musste sich bei der Auswertung darauf verlassen werden, dass die vergebene Diagnose korrekt war. Es ist möglich, dass bei Vorstellung eines Kindes Infektionen unerkannt blieben und andersherum auch Infektionen codiert wurden, die sich im Verlauf nicht bestätigt hätten. Jedoch wäre diese Unschärfe in allen Gruppen und für alle Diagnosen ähnlich zu erwarten. Auffällig war, dass sich verglichen zur Fallgruppe in beiden Kontrollgruppen insgesamt mehr Patient\*innen aufgrund von nicht-infektiösen Erkrankungen wiedervorstellten. Grundsätzlich wäre anzunehmen, dass die Häufigkeit von Schädel-Hirn-Traumen, Wunden, Brüchen und anderen nicht-infektiösen Erkrankungen in allen drei Gruppen gleichen Alters ähnlich wäre. Hier sind zwei Szenarien möglich: zum einen könnten wir vermehrt Patient\*innen der Fallgruppe im follow-up, beispielsweise aufgrund von Wegzug aus dem Raum Berlin, verloren haben. Zum anderen wäre es möglich, dass die Eltern von Kindern der Kontrollgruppen im Gegensatz zur Fallgruppe eine niedrigere Hemmschwelle zur Vorstellung in einer Notaufnahme aufgrund von Beschwerden aufweisen, welche eigentlich keiner notfallmäßigen Behandlung bedürfen. Ersteres wäre insbesondere durch den höheren Anteil an Kindern mit Asylstatus plausibel, welche möglicherweise im Beobachtungszeitraums aus Berlin verzogen sind und somit nicht nachzuverfolgen gewesen wären. Neben dem Vergleich der Fallgruppe gegen die Kontrollgruppen konnte auch gezeigt werden, dass die infektiös erkrankten Kontrollen im Vergleich zu den nicht-infektiös erkrankten Kontrollen im Beobachtungszeitraum häufiger aufgrund von Infektionen vorstellig wurden. Die Patient\*innen beider Gruppen wiesen keine biometrischen Unterscheide auf und auch ansonsten konnte kein weiterer Risikofaktor eruiert werden. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterscheid in der

Anzahl der Patient\*innen mit Wiedervorstellungen aufgrund von nicht-infektiösen Erkrankungen. Wie oben beschrieben wäre es auch hier möglich, dass die Kinder der infektiös erkrankten Kontrollgruppe die Notaufnahme bei Infektionen niederschwelliger aufsuchten, andererseits könnte dieses Patient\*innenkollektiv auch ein unbekannter Risikofaktor verbinden, welchen wir nicht erfasst haben.

Selbst mit diesen Limitationen konnten in der Fallgruppe signifikant häufigere Vorstellungen aufgrund von infektiösen Erkrankungen gegenüber den Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Damit reiht sich diese Studie in die unter 4.2 beschriebenen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen ein. Unter anderem konnten ähnliche relative Risikoerhöhungen für Wiedervorstellungen aufgrund von Infektionen für die Fallgruppe gezeigt werden, wie auch bei über 2.000 Kindern in Großbritannien festgestellt wurden. Unsere Studie hat als erste Patient\*innen eines einzelnen großen Masernausbruch explizit nachverfolgt. Dieser größte Ausbruch der letzten 15 Jahre in Deutschland betraf zudem eine sehr heterogene Population. In Berlin lebten 2014/15 3.562.166 Menschen, davon 16% (573.342) Menschen nicht-deutscher Nationalität, sowie 12,5% (444.257) Deutsche mit Migrationshintergrund. Unsere Stichprobe von 250 Kindern mit Masern unterschied sich statistisch nicht von der Gesamtheit der Betroffenen innerhalb dieser diversen Population aus über 190 Ländern. Die verschiedenen Hintergründe der Einwohner\*innen Berlins erhöhen die Vergleichbarkeit unserer Studienpopulation und -ergebnisse mit Bevölkerungen anderer Großstädte. Des Weiteren hat unsere Studie zum ersten Mal explizit Kinder mit einer Infektion zum Einschlusszeitpunkt als Kontrollen miteinbegriffen. Zum einen sollte aus der gemeinsamen Betrachtung der nicht-infektiös und infektiös erkrankten Kontrollen ein Querschnitt der Berliner Kinder abgebildet werden und so ein Vergleich der Kinder nach Masernerkrankung gegen die Gesamtheit der Kinder Berlins angenähert werden. Zum anderen ist durch die Betrachtung der infektiös erkrankten Kontrollen gegen die Fallgruppe ein masernspezifischer Effekt für das erhöhte relative Risiko für erneute Vorstellungen aufgrund von Infektionen wahrscheinlicher. Durch den alleinigen Vergleich gegen eine nicht-infektiös erkrankte Kontrollgruppe wäre ein ähnlicher Effekt anderer Infektionserkrankungen nicht auszuschließen gewesen.

#### 4.3.2 2. Studie: Wann nach intravenösem IgG aktiv gegen Masern impfen? - "Wann impfen nach IVIG"

Im Aufbau der Studie Ende 2019 waren wir vorab auf die Etablierung eines persönlichen Netzwerkes aus Partnerkliniken angewiesen. Dieses aufzubauen wurde durch die in

2019/2020 beginnende SARS-CoV-2-Pandemie erheblich limitiert. Ebenso konnten aufgrund der Pandemie nur wenige Patient\*innen eingeschlossen werden. Alle bislang eingeschlossenen Kinder waren am Kawasaki-Syndrom erkrankt. Durch die Schutzmaßnahmen der SARS-CoV-2-Pandemie traten Deutschlandweit 2020 lediglich 76, 2021 sogar nur 10 Masernfälle auf. Dementsprechend waren auch Säuglinge besonders gut gegen eine akzidentielle Masernexposition geschützt und aus den teilnehmenden Kliniken wurde kein Fall gemeldet.

In Hinblick auf den Wegfall vieler Beschränkungen im Winter 22/23 steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Masern auch in Deutschland wieder endemisch werden, und somit auch die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Patient\*innen in die Studie eingeschlossen werden könnten. Die Aufnahme der Studie in die Erhebungseinheit seltener pädiatrischen Erkrankungen in Deutschland (ESPED) erhöht zudem die deutschlandweite Wahrnehmung der Studie. Somit können auch Säuglinge nach Masernexposition außerhalb des vorab etablierten Netzwerkes in die Studie eingeschlossen werden. Da masernexponierte Säuglinge in Deutschland nicht systematisch erfasst werden, war eine treffende Fallzahlenplanung im Vorhinein schwierig. Bei über 500 Masern Fällen pro Jahr vor der SARS-CoV-2-Pandemie erschien der Einschluss von 250 Patient\*innen über eine Laufzeit von fünf Jahren realistisch. Ob die Masernfälle mit Abklingen der SARS-CoV-2-Pandemie ansteigen werden und damit Studien zu Masern wieder einfacher durchzuführen sind bleibt abzuwarten.

#### **4.4 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung**

Impfskepsis ist eine Bedrohung der globalen Gesundheit (18, 20-23). Zur Erreichung einer hohen Impfquote für zwei MMR-Impfungen in der Bevölkerung bedarf es intensiver Bemühungen, Menschen mit Impfskepsis ausführlich zu beraten, um die Vorteile der Impfung zu unterstreichen, Bedenken zu adressieren und Fehleinschätzungen zu revidieren. Unsere Daten zur klinisch relevanten Immunamnesie und daraus resultierender erhöhten Morbidität bei Kindern auch in Deutschland können bei dieser Aufklärung greifbare Beispiele und Argumente für die Impfung liefern. Impfscheidungen werden häufig nicht nur rational getroffen, sodass Fehlinformationen und Ängste der Eltern für die Aufklärung relevante Faktoren sind (63-66). Dass die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen nach Masern kein reines Problem des globalen Südens ist, sondern auch Kinder in Ländern des globalen Nordens betrifft, könnte Eltern

bei dieser Entscheidung für oder gegen eine Impfung für das Wohl ihres eigenen Kindes unterstützen. Mit Beschluss des Masernschutzgesetz 2020 erfolgte ein weiterer Schritt in Richtung Eliminierung der Masern. Die dort definierten Kontrollpunkte sind eine weitere Möglichkeit, die Aufmerksamkeit für den adäquaten Impfschutz zu erhöhen und verpasste Impfungen zu ergänzen. Wie das Gesetz letztlich in der Praxis umgesetzt wird, werden die kommenden Jahren zeigen.

Unsere Studie war aufgrund des erschwerten Zugangs zu Daten aus der ambulanten Versorgung auf die Daten aus den neun Kinderkliniken Berlins beschränkt. Mit darüber hinausgehenden Aufwand wäre es möglich, den Masernausbruch 2014/2015 in Berlin auch mit Daten aus den über 100 Kinderarztpraxen Berlins zu analysieren. Mit diesen Daten wäre die Anzahl der Wiedervorstellungen möglicherweise noch weiter an die tatsächliche Anzahl an Erkrankungen der Kinder anzunähern. Auch wäre die Analyse der Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung zur Erweiterung der Studienpopulation denkbar. Jedoch würden dabei wiederum die Daten privat versicherter Kinder fehlen.

Mit Einrichtung des Forschungsdatenzentrum Gesundheit und einem entsprechenden Gesundheitsdatennutzungsgesetz wären die notwendigen Daten in Zukunft besser verfügbar und die Durchführung einer solchen Analyse - wie auch vieler anderer Studien - vereinfacht. Die diesbezüglichen Bestrebungen des Bundesgesundheitsministeriums sind daher zu begrüßen.

## 5 Schlussfolgerungen

Unsere Studie konnte bei Kindern nach Maserninfektion im Vergleich zu Kindern nach nicht-infektiösen und infektiösen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für erneute Infektionen nachweisen. Dies betont, dass die Immunamnesie nach Masern auch Kinder in Ländern mit hohen Gesundheitsstandards betrifft. Während diese Immunamnesie in Ländern des globalen Südens zu einer erhöhten Mortalität führt, ist in Ländern des globalen Nordens zumindest die Morbidität für weitere Infektionen nach Maserninfektion erhöht. Unsere Studie unterstreicht, dass das Masernvirus zu einer spezifischen Anfälligkeit für weitere Infektionen führt. Die Vulnerabilität des gegen Masern ungeimpften Teils der Bevölkerung und mögliche individuelle Komplikationen durch eine Infektion ist auch in Deutschland weiterhin gegeben. Die Elimination des Masernvirus im Sinne der Gesundheitsförderung und -prävention bleibt daher weiter unabdingbar.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bühl D, Staudacher O, Santibanez S, Rossi R, Girschick H, Stephan V, Schmidt B, Hundsdoerfer P, von Moers A, Lange M, Barker M, Mall MA, Heining U, Matysiak-Klose D, Mankertz A, von Bernuth H. Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10.
2. Groß U. Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie / Uwe Groß. 3., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Stuttgart [u.a: Thieme; 2013.
3. Hof H, Schlüter D, Bruder D. Medizinische Mikrobiologie / herausgegeben von Herbert Hof, Dirk Schlüter ; unter Mitarbeit von: Dunja Bruder [und 8 weiteren]. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
4. Laksono BM, de Vries RD, Duprex WP, de Swart RL. Measles pathogenesis, immune suppression and animal models. *Curr Opin Virol*. 2020;41:31-7.
5. Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017;390(10111):2490-502.
6. Köthe S. Masernvirus-Infektion von Dendritischen Zellen und Virus-Transmission an T-Zellen  
Measles virus infection of dendritic cells and virus transmission to T cells 2012.
7. Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet*. 2022;399(10325):678-90.
8. Patel MK, Goodson JL, Alexander JP, Jr., Kretsinger K, Sodha SV, Steulet C, Gacic-Dobo M, Rota PA, McFarland J, Menning L, Mulders MN, Crowcroft NS. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45):1700-5.
9. Dixon MG, Ferrari M, Antoni S, Li X, Portnoy A, Lambert B, Hauryski S, Hatcher C, Nedelec Y, Patel M, Alexander JP, Jr., Steulet C, Gacic-Dobo M, Rota PA, Mulders MN, Bose AS, Rosewell A, Kretsinger K, Crowcroft NS. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(45):1563-9.
10. World Health Organization. Measles and rubella strategic framework: 2021-2030. Geneva: World Health Organization. 2020.
11. Zimmerman L, Muscat M, Singh S, Mamou M, Jankovic D, Datta S, Alexander J, Goodson J, O'Connor P. Progress Toward Measles Elimination — European Region, 2009–2018. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019;68:396-401.
12. Robert A, Funk S, Kucharski AJ. The measles crisis in Europe-the need for a joined-up approach. *Lancet*. 2019;393(10185):2033.
13. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Berlin 2021.
14. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, Mankertz A, Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*. 2017;22(34):30599.
15. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 2021. <https://survstat.rki.de>. Zugriff am 25.04.2021.
16. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011–2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78141>. 2013.
17. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2019: conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 2019;94(47):541-59.

18. World Health Organization. Immunization Agenda 2030 1 April 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-document-en.pdf>.
19. Winter AK, Lambert B, Klein D, Klepac P, Papadopoulos T, Truelove S, Burgess C, Santos H, Knapp JK, Reef SE, Kayembe LK, Shendale S, Kretsinger K, Lessler J, Vynnycky E, McCarthy K, Ferrari M, Jit M. Feasibility of measles and rubella vaccination programmes for disease elimination: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2022;10(10):e1412-e22.
20. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine*. 2014;32(19):2150-9.
21. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4.
22. The Lancet Child & Adolescent Health. Vaccine hesitancy: a generation at risk. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2019;3(5):281.
23. World Health Organization. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
24. Arzneimittelinformationssystem. AMIS (öffentlicher Teil). <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>. Zugriff am 13.07.2022.
25. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022.
26. World Health Organization. Measles. 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Zugriff am 01.02.2023.
27. CDC. General Best Practice Guidelines for Immunization: Timing and Spacing of Immunobiologics. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>. Zugriff am 18.10.2022.
28. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, Reid R, Almeida-Hill J, Garrett SC, Thompson C, Santosham M. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr*. 1993;122(2):204-11.
29. Blood Products, Human Immunoglobulin and Timing of Immunization: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-11-blood-products-human-immune-globulin-timing-immunization.html>. Zugriff am 02.12.2020.
30. Public Health England. Guidelines on Post-Exposure Prophylaxis for measles. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/814203/Guidance\\_for\\_measles\\_post-exposure\\_prophylaxis.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/814203/Guidance_for_measles_post-exposure_prophylaxis.pdf). Zugriff am 02.12.2020.
31. Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin. *Eur J Pediatr*. 2004;163(1):25-9.
32. Sonobe T. Intravenous gamma-globulin therapy and vaccination. *Shoni-naika*. 1994;26: 1929–1933.
33. Tacke CE, Smits GP, van der Klis FR, Kuipers IM, Zaaijer HL, Kuijpers TW. Reduced serologic response to mumps, measles, and rubella vaccination in patients treated with intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1701-3.
34. Cohen BJ, Audet S, Andrews N, Beeler J. Plaque reduction neutralization test for measles antibodies: Description of a standardised laboratory method for use in immunogenicity studies of aerosol vaccination. *Vaccine*. 2007;26(1):59-66.

35. Dierig AH, Ulrich. Titerbestimmungen: Sind sie vor oder nach Impfungen überflüssig oder sinnvoll? *Pädiatrie* (6), S 15–18. 2015.
36. Pöyhönen L, Bustamante J, Casanova JL, Jouanguy E, Zhang Q. Life-Threatening Infections Due to Live-Attenuated Vaccines: Early Manifestations of Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2019;39(4):376-90.
37. Bastard P, Hsiao K-C, Zhang Q, Choin J, Best E, Chen J, Gervais A, Bizien L, Materna M, Harmant C, Roux M, Hawley NL, Weeks DE, McGarvey ST, Sandoval K, Barberena-Jonas C, Quinto-Cortés CD, Hagelberg E, Mentzer AJ, Robson K, Coulibaly B, Seeleuthner Y, Bigio B, Li Z, Uzé G, Pellegrini S, Lorenzo L, Sbihi Z, Latour S, Besnard M, Adam de Beaumais T, Jacqz Aigrain E, Béziat V, Deka R, Esera Tulifau L, Viali Si, Reupena MaS, Naseri T, McNaughton P, Sarkozy V, Peake J, Blincoe A, Primhak S, Stables S, Gibson K, Woon S-T, Drake KM, Hill AVS, Chan C-Y, King R, Ameratunga R, Teiti I, Aubry M, Cao-Lormeau V-M, Tangye SG, Zhang S-Y, Jouanguy E, Gray P, Abel L, Moreno-Estrada A, Minster RL, Quintana-Murci L, Wood AC, Casanova J-L. A loss-of-function IFNAR1 allele in Polynesia underlies severe viral diseases in homozygotes. *Journal of Experimental Medicine*. 2022;219(6).
38. Duncan CJA, Mohamad SMB, Young DF, Skelton AJ, Leahy TR, Munday DC, Butler KM, Morfopoulou S, Brown JR, Hubank M, Connell J, Gavin PJ, McMahan C, Dempsey E, Lynch NE, Jacques TS, Valappil M, Cant AJ, Breuer J, Engelhardt KR, Randall RE, Hambleton S. Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Science Translational Medicine*. 2015;7(307):307ra154-307ra154.
39. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, Shirvani A, Changi-Ashtiani M, Rokni-Zadeh H, Sayar EH, Reisli I, Lefevre-Utile A, Zijlmans D, Jurado A, Pholien R, Drutman S, Belkaya S, Cobat A, Boudewijns R, Jochmans D, Neyts J, Seeleuthner Y, Lorenzo-Diaz L, Enemchukwu C, Tietjen I, Hoffmann HH, Momenilandi M, Pöyhönen L, Siqueira MM, de Lima SMB, de Souza Matos DC, Homma A, Maia MLS, da Costa Barros TA, de Oliveira PMN, Mesquita EC, Gijsbers R, Zhang SY, Seligman SJ, Abel L, Hertzog P, Marr N, Martins RM, Meyts I, Zhang Q, MacDonald MR, Rice CM, Casanova JL, Jouanguy E, Bossuyt X. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med*. 2019;216(9):2057-70.
40. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, Dickinson P, Mohamad SMB, Valappil M, McGovern N, Cant AJ, Hackett SJ, Ghazal P, Morgan NV, Randall RE. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(8):3053-8.
41. Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, Wang E, Ford-Jones EL, Cox P, Becker L, Fearon M, Petric M, Tellier R. Measles Inclusion-Body Encephalitis Caused by the Vaccine Strain of Measles Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(4):855-61.
42. Greenberg-Kushnir N, Lee YN, Simon AJ, Lev A, Marcus N, Abuzaitoun O, Somech R, Stauber T. A Large Cohort of RAG1/2-Deficient SCID Patients—Clinical, Immunological, and Prognostic Analysis. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):211-22.
43. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. AWMF-S2k-Leitlinie 024/012 “Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose” Stand: 07.02.2019, zuletzt aktualisiert am 10.02.202. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-012l\\_S2k\\_Neugeborenencreening\\_2022-02\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf). Zugriff am 28.09.2022.

44. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(11).
45. Dorothea Matysiak-Klose FW, Ole Wichmann, Hartmut Hengel. *Global denken, lokal handeln!* Laborjournal. 2016;1-2/2016.
46. Hufschmidt A, Rauer S, Glocker FX, Amtage F. *Neurologie compact : für Klinik und Praxis / herausgegeben von Andreas Hufschmidt, Sebastian Rauer, Franz Xaver Glocker ; mit Beiträgen von Florian Amtage [und vielen weiteren]. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2022.
47. Home F. *An inquiry into the nature, cause, and cure of the croup*: Printed for A. Kincaid and J. Bell, Edinburgh; 1765, pp. 15, 35, 41.
48. Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, Martin NK, Sterne JAC, Reingold AL. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;355:i5170.
49. Mina MJ. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. *Journal of Infection*. 2017;74:S10-S7.
50. Laksono BM, de Vries RD, Verburgh RJ, Visser EG, de Jong A, Fraaij PLA, Ruijs WLM, Nieuwenhuijse DF, van den Ham HJ, Koopmans MPG, van Zelm MC, Osterhaus A, de Swart RL. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nat Commun*. 2018;9(1):4944.
51. Mina MJ, Kula T, Leng Y, Li M, de Vries RD, Knip M, Siljander H, Rewers M, Choy DF, Wilson MS, Larman HB, Nelson AN, Griffin DE, de Swart RL, Elledge SJ. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019;366(6465):599-606.
52. Petrova VN, Sawatsky B, Han AX, Laksono BM, Walz L, Parker E, Pieper K, Anderson CA, de Vries RD, Lanzavecchia A, Kellam P, von Messling V, de Swart RL, Russell CA. Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles. *Sci Immunol*. 2019;4(41).
53. de Vries RD, McQuaid S, van Amerongen G, Yüksel S, Verburgh RJ, Osterhaus AD, Duprex WP, de Swart RL. Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002885.
54. Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015;348(6235):694-9.
55. Gadroen K, Dodd CN, Masclee GMC, de Ridder MAJ, Weibel D, Mina MJ, Grenfell BT, Sturkenboom M, van de Vijver D, de Swart RL. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ Open*. 2018;8(11):e021465.
56. Behrens L, Cherry JD, Heining U. The Susceptibility to Other Infectious Diseases Following Measles During a Three Year Observation Period in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(6):478-82.
57. Le NTH, Ho NT, Grenfell B, Baker S, Geskus RB. Biphasic pattern in the effect of severe measles infection; the difference between additive and multiplicative scale. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1249.
58. Kühne A, Gilsdorf A. [Infectious disease outbreaks in centralized homes for asylum seekers in Germany from 2004-2014]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(5):570-7.
59. Robert Koch-Institut. *Berliner Masernausbuch 2014/2015*. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2015.

60. Amt für Statistik Berlin-Brandenburg. Statistischer Bericht / A / I / 5. Einwohnerinnen und Einwohner im Land Berlin. 2015.
61. Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin Epidemiologischer Wochenbericht für die Berichtswoche 28/2015. 2015.
62. ICD-10-GM Version 2023, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 06. Dezember 2022. Köln: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG); 2022.
63. Betsch C, Böhm R. Detrimental effects of introducing partial compulsory vaccination: experimental evidence. *Eur J Public Health*. 2016;26(3):378-81.
64. Betsch C, Korn L, Holtmann C. Don't try to convert the antivaccinators, instead target the fence-sitters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(49):E6725-6.
65. Betsch C, Ulshöfer C, Renkewitz F, Betsch T. The influence of narrative v. statistical information on perceiving vaccination risks. *Med Decis Making*. 2011;31(5):742-53.
66. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker ML. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior - A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 - 2016. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170550.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Bühl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risiken durch Masern“ / „Risks by Measles“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung).

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Daniel Bühl hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Daniel Bühl, Olga Staudacher, Sabine Santibanez, Rainer Rossi, Hermann Girschick, Volker Stephan, Beatrix Schmidt, Patrick Hundsdörfer, Arpad von Moers, Michael Lange, Michael Barker, Marcus A. Mall, Ulrich Heininger, Dorothea Matysiak-Klose, Annette Mankertz, Horst von Bernuth. Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting. *Frontiers in Pediatrics*. 2022.

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Studie, Erhebung der Daten, statistische Auswertung der Daten, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen, Erstellung des Manuskripts

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 9 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"PEDIATRICS"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 129 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	14,720	16.193	0.043530
2	Lancet Child & Adolescent Health	3,501	11.288	0.007680
3	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	25,046	8.829	0.017190
4	PEDIATRICS	95,966	7.124	0.092060
5	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	5,778	6.377	0.005590
6	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	7,952	5.747	0.008340
7	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	16,571	5.449	0.011470
8	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	20,914	5.012	0.024870
9	PEDIATRIC DIABETES	5,214	4.866	0.008030
10	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	7,765	4.785	0.010300
11	JOURNAL OF PEDIATRICS	39,713	4.406	0.040550
12	Neonatology	3,727	4.035	0.006070
13	Pediatric Obesity	2,981	4.000	0.005440
14	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	4,004	3.980	0.004310
15	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	3,417	3.926	0.004630
16	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	17,160	3.791	0.012790
17	PEDIATRIC RESEARCH	17,338	3.756	0.013510
18	PEDIATRIC NEPHROLOGY	11,293	3.714	0.008660
19	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	3,059	3.689	0.002870
20	Pediatric Critical Care Medicine	8,709	3.624	0.011900
21	International Breastfeeding Journal	1,583	3.461	0.001940
22	International Journal of Paediatric Dentistry	3,302	3.455	0.002460
23	CLINICS IN PERINATOLOGY	3,264	3.430	0.003640
24	Frontiers in Pediatrics	6,028	3.418	0.013320
25	PEDIATRIC NEUROLOGY	7,192	3.372	0.007700
26	SEMINARS IN PERINATOLOGY	4,430	3.300	0.005540
27	PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	4,678	3.278	0.004700
28	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS	9,989	3.183	0.008710
29	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	16,078	3.167	0.020880

# 10 Druckexemplar der Publikation: „Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting”

 **frontiers** | Frontiers in Pediatrics

ORIGINAL RESEARCH  
published: 09 June 2022  
doi: 10.3389/fped.2022.896086



## Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting

Daniel Bühl<sup>1</sup>, Olga Staudacher<sup>1,2</sup>, Sabine Santibanez<sup>3</sup>, Rainer Rossi<sup>4†</sup>, Hermann Girschick<sup>5†</sup>, Volker Stephan<sup>6†</sup>, Beatrix Schmidt<sup>7†</sup>, Patrick Hundsdoerfer<sup>8†</sup>, Arpad von Moers<sup>9†</sup>, Michael Lange<sup>10†</sup>, Michael Barker<sup>11†</sup>, Marcus A. Mall<sup>1,12,13</sup>, Ulrich Heining<sup>14</sup>, Dorothea Matysiak-Klose<sup>15</sup>, Annette Mankertz<sup>3</sup> and Horst von Bernuth<sup>1,2,12,16\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, <sup>2</sup> Department of Immunology, Labor Berlin GmbH, Berlin, Germany, <sup>3</sup> National Reference Center for Measles, Mumps, Rubella, Robert Koch Institute, Berlin, Germany, <sup>4</sup> Department of Pediatrics, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Germany, <sup>5</sup> Children's Hospital, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany, <sup>6</sup> Department of Pediatrics, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin, Germany, <sup>7</sup> St. Joseph's Center for Pediatric and Adolescent Medicine, St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Germany, <sup>8</sup> Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Helios-Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany, <sup>9</sup> Department of Pediatrics and Neuropediatrics, DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Germany, <sup>10</sup> Department of Pediatrics, Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Berlin, Germany, <sup>11</sup> Department of Pediatrics, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany, <sup>12</sup> Berlin Institute of Health at Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, <sup>13</sup> German Center for Lung Research (DZL), Berlin, Germany, <sup>14</sup> Infectious Diseases and Vaccinology, University of Basel Children's Hospital, Basel, Switzerland, <sup>15</sup> Department for Infectious Disease Epidemiology, Immunization Unit, Robert Koch Institute, Berlin, Germany, <sup>16</sup> Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Dimitri Van der Linden,  
Cliniques Universitaires Saint-Luc,  
Belgium

#### Reviewed by:

Daan Van Brusselen,  
GZA, Belgium  
Rik L. de Swart,  
Wageningen Bioveterinary Research  
(WBVR), Netherlands

#### \*Correspondence:

Horst von Bernuth  
horst.von-bernuth@charite.de

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work

#### Specialty section:

This article was submitted to  
Pediatric Infectious Diseases,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

Received: 14 March 2022

Accepted: 11 May 2022

Published: 09 June 2022

#### Citation:

Bühl D, Staudacher O,  
Santibanez S, Rossi R, Girschick H,  
Stephan V, Schmidt B,  
Hundsdoerfer P, von Moers A,  
Lange M, Barker M, Mall MA,  
Heining U, Matysiak-Klose D,  
Mankertz A and von Bernuth H (2022)  
Specifically Increased Rate  
of Infections in Children Post Measles  
in a High Resource Setting.  
Front. Pediatr. 10:896086.  
doi: 10.3389/fped.2022.896086

**Objectives:** Post-measles increased susceptibility to subsequent infections seems particularly relevant in low-resource settings. We tested the hypothesis that measles causes a specifically increased rate of infections in children, also in a high-resource setting.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study on a large measles outbreak in Berlin, Germany. All children with measles who presented to hospitals in Berlin were included as cases, children with non-infectious and children with non-measles infectious diseases as controls. Repeat visits within 3 years after the outbreak were recorded.

**Results:** We included 250 cases, 502 non-infectious, and 498 infectious disease controls. The relative risk for cases for the diagnosis of an infectious disease upon a repeat visit was 1.6 (95% CI 1.4–2.0,  $p < 0.001$ ) vs. non-infectious and 1.3 (95% CI 1.1–1.6,  $p = 0.002$ ) vs. infectious disease controls. 33 cases (27%), 35 non-infectious (12%) and 57 (18%) infectious disease controls presented more than three times due to an infectious disease ( $p = 0.01$ , and  $p = 0.02$ , respectively). This results in a relative risk of more than three repeat visits due to an infection for measles cases of 1.8 (95% CI 1.3–2.4,  $p = 0.01$ ), and 1.4 (95% CI 1.0–1.9,  $p = 0.04$ ), respectively.

**Conclusion:** Our study demonstrates for the first time in a high-resource setting, that increased post-measles susceptibility to subsequent infections in children is measles-specific—even compared to controls with previous non-measles infections.

**Keywords:** measles, outbreak, immune amnesia, Europe, high resource setting

## INTRODUCTION

Measles causes significant mortality and morbidity in children (1, 2). In 2019 the WHO estimated 9,828,400 measles cases with 207,500 associated deaths worldwide, mostly affecting children under the age of 5 years (3). In high-resource regions, vaccine hesitancy remains the major risk for outbreaks and thus is a declared threat to global health (4–8). Neither Europe, nor the United States have met the WHO goal of more than 95% of the population being vaccinated with two doses against measles according to the nationally recommended schedule (3, 9, 10). Measles was assumed to cause short-term immunosuppression as early as 1765 by Francis Homes and 1908 by Clemens von Pirquet (11). The first observed a higher susceptibility to diphtheria, the latter the loss of cutaneous reactivity to tuberculin post measles (11, 12). However, this loss of delayed hypersensitivity as measured by skin reaction to tuberculin has also been reported in humans infected with influenza, varicella and polio viruses (13, 14). In 2012 immunosuppression post measles was coined “measles-induced immune amnesia” (15).

There are three major lines of evidence for measles-induced immune amnesia: First, studies at population level demonstrated an unexpectedly large reduction of all-cause mortality and morbidity in children after introduction of measles vaccination (16–18). This reduction exceeded the expected avoidance of directly measles-related sequelae, and is attributed to a general reduction of infections due to assumed unspecific effects of the vaccination (16–18). Second, 7 weeks post measles, significant skewing of the preexisting diversity of antibody repertoires and a shift to immature B cell-receptor repertoires was observed in a cohort of Dutch children with low vaccination coverage (19–21). A similar skewing of the B cell-receptor repertoire along with a strong skewing of the memory T cell pool were observed in macaques upon experimental infections with measles, attributed to the infection and depletion of CD150-positive immune cells (15, 19, 20, 22, 23). These studies identified two phases of immunologic effects: A short-term immunosuppression in the first weeks after measles-infection and a longer lasting susceptibility to infections of up to 5 years (18, 24–27). Third, one ecological and three epidemiological studies observed an increased susceptibility to infections after measles (24–27).

Yet, studies that compare clinical effects post measles on the population level with the one after other infections remain scarce. Taking advantage of a cohort of children in the largest geographically and temporally confined measles outbreak in Germany in the past 15 years, we tested for the first time the hypothesis that measles is associated with a specifically increased rate of infections also in a high-resource setting (28–33). To test for a specific effect of measles we compared the rate of infections in children post measles not only with the one in children without measles but also with the rate of infections in children post non-measles infections. Since sequela post measles are mostly observed in children, we conducted a retrospective cohort study to estimate the relative risk for subsequent infectious diseases in children. The observational period was set to 3 years as measles-induced immune amnesia waned after 26 months, 30 months and 1 year, respectively, in previous studies in high resource settings (24, 26, 27).

To our knowledge, this is the first investigation that compares the number of infections post measles not only with the number of infections in children who had not contracted measles, but also in children who had contracted other, non-measles infections. Taking advantage of a single geographically and temporally confined measles outbreak allowed us to follow on the specific impact of measles on morbidity among children in a genetically and socially highly diverse population in a high resource setting.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

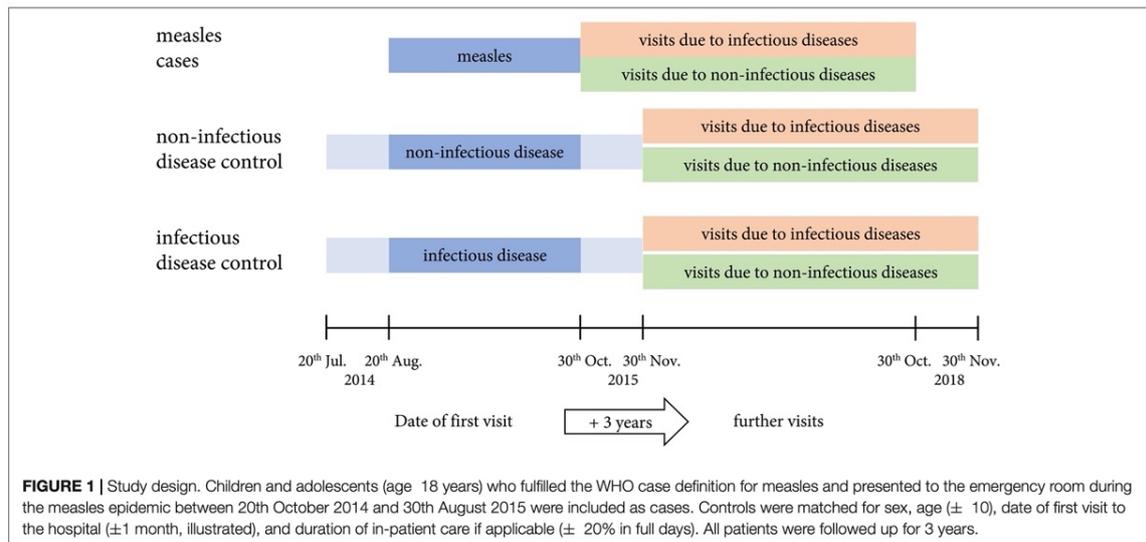
The study was approved by the ethics committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin (EA2\_028\_20). The retrospective cohort study was conducted in all nine children’s hospitals in Berlin. Children (age 18 years) who fulfilled the WHO case definition for measles and presented to any emergency room during the measles epidemic between 20th October 2014 and 30th August 2015 were included as cases (28, 29, 31). “Laboratory confirmed” measles was defined as a laboratory confirmed infection. “Clinically compatible” measles was defined by the presence of the following measles-defining symptoms: fever, rash and cough, coryza or conjunctivitis. “Suspected” measles was defined by the presence of two out of three measles-defining symptoms. Patients with chronic diseases (e.g., asthma, diabetes, cancer, etc.) were excluded, as well as children with permanent residency outside Berlin.

### Study Population

The outbreak in the Berlin area between the 20th October 2014 and the 30th August 2015 comprised 1,344 patients with measles, of whom 720 were children (29, 31). Measles strain D8-Rostov on Don-2987 was imported from Serbia to Germany, and spread among the Berlin population (29, 31). In 2014/2015, the population of Berlin comprised 3,562,166 inhabitants with diverse and heterogeneous ancestry [e.g., 573,342 (16%) non-German citizens and 444,257 (12.5%) German citizens with a migrant background from over 190 countries], 538,326 (15%) of whom were under the age of 18 (28, 34).

### Controls Comprise Children Who Presented for Non-infectious Reasons, and for Non-measles Infections

For each patient with measles four controls were identified: two who presented with an acute non-infectious disease and two further controls with an acute infectious, non-measles disease (Supplementary Table 1). Controls were matched for sex, age ( $\pm 10\%$ ), date of first visit to the hospital ( $\pm 1$  month), and duration of in-patient care if applicable ( $\pm 20\%$  in full days). The age of controls was chosen in a relative interval of  $\pm 10\%$  of the age of cases, because a relative interval reflects differences in growth and development among different age groups more realistically than a fixed time span. Study design is illustrated in Figure 1. Children with chronic diseases or measles before



or during the follow-up period were excluded. If less than four controls could be identified by these criteria, the search was first broadened to any sex (in 114 controls matching 64 cases), second to a broader range of the first visit  $\pm 2$  months (in 113 controls matching 70 cases) and last to any length of stay in the hospital (in 25 controls matching 15 cases) (details are shown in **Supplementary Table 2**).

### Data Source

The following data were retrieved from the hospitals' patient management systems: Age (years and months) at first visit, sex, postal code of residence, asylum status (if documented), hospital, date of admission, date of discharge, primary ICD-10-diagnosis, stay on intensive care unit (ICU) (yes/no), measles immunization status, WHO case definition for measles and all repeat visits to the emergency room during the following 3 years (regardless whether patients remained outpatients or were admitted). The information outlined above was equally recorded for repeat visits. The ICD-10-diagnoses of repeat visits were grouped as infectious or non-infectious (**Supplementary Table 1**). Repeat visits directly related to the previous one were disregarded: Related visits due to non-infectious diagnoses were identified by the same ICD-10-code. Related visits due to infectious diagnoses were clustered into body regions and assigned an approximate duration of infection in which a visit with an ICD-10-code from the same cluster was most likely related (**Supplementary Table 1**). Calculations on repeat visits due to infectious and non-infectious diseases were calculated among patients and controls with repeat visits.

### Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 27 and R (Version 4.0.4.) were used to perform statistical tests. Proportions were compared by (two sided) two proportion z-tests. One-sided *p* values were calculated

using Fishers Exact or the Mann-Whitney *U* test. Risk Ratios (RRs) are reported with a confidence interval (CI) of 95%. The comparability of study and outbreak populations was calculated by Kolmogorov-Smirnov test for age distribution and Chi-Square test for residential district.

## RESULTS

### Composition of Study Population

We identified 262 children with measles who presented to an emergency room of the nine children hospitals in Berlin during the 2014/2015 outbreak. This comprises 36.4% of the total of 720 children reported with measles during this outbreak (31). 12 had to be excluded because of a chronic disease ( $n = 9$ ), permanent residence outside of Berlin ( $n = 2$ ), or death related to measles ( $n = 1$ ). Baseline characteristics of cases are shown in **Table 1**. 182 cases (73%) were categorized as "laboratory confirmed," 65 (26%) as "clinically compatible" and 3 (1%) as "suspected" according to the WHO classification. The distribution of cases per district of Berlin is shown in **Supplementary Figure 1**. Comparison of age distribution, proportion of asylum seekers and residential districts yielded no significant differences between study cases and the group of all children affected by measles in Berlin ( $p = 0.05$ ,  $p = 0.24$ ,  $p = 0.92$ , respectively—**Supplementary Figures 2, 3**). For each case four controls were identified, resulting in a total of 502 children with a non-infectious diagnosis and 498 with an infectious diagnosis at the time of inclusion, as two patients had to be reassigned from the infectious to the non-infectious disease control group later in the process. The most frequent diagnoses among non-infectious disease controls on first visit were concussions and fractures, while infectious disease controls mainly presented with acute upper respiratory infections, gastroenteritis, bronchitis, and otitis media caused by

unspecified pathogens. Detailed characteristics of controls are summarized in **Table 1**.

### Cases and Controls With Repeat Visits

Totally 124 (50%) cases, 285 (57%) non-infectious disease controls and 311 (62%) infectious disease controls presented to an emergency room at least once again during the observation period of 3 years and accounted for 311, 680 and 842 repeat visits, respectively. The number of repeat visits due to infections per patient is shown in **Supplementary Figure 4**. A detailed description of patients with and the respective number of repeat visits is depicted in **Tables 2, 3**.

Most common infectious diagnoses throughout all groups were acute upper respiratory infections, gastroenteritis, unspecified viral infection, bronchitis, otitis media, pharyngitis and laryngitis, while most common non-infectious diagnoses were concussion, superficial head injury, subluxation of radial head, nausea and vomiting. While diagnoses were

broadly distributed, not showing an increase on infections in specific regions, the overall quantity and proportions showed significant differences.

### Reasons for Repeat Visits: More Repeated Visits Due to Infections Among Cases Than Among Non-infectious Disease Controls

The proportion of patients who presented to an emergency room during the follow up interval was comparable in cases and non-infectious disease controls (124 (50%) cases vs. 285 (57%) controls,  $p = 0.08$ ). When stratified by diagnosis given upon a repeat visit, significantly more cases with repeat visits returned because of an infectious disease [90 (73%) cases vs. 166 (58%) controls,  $p = 0.006$ ] and were more frequently admitted (19 (15%) cases vs. 24 (8%) controls,  $p = 0.03$ ). We observed the same

**TABLE 1 |** Baseline characteristics.

Variable	Category	Measles cases (n = 250)	Non-infectious disease controls (n = 502)	Infectious disease controls (n = 498)
Sex, n (%)	Male	136 (54)	291 (58)	280 (56)
	Female	114 (46)	211 (42)	218 (44)
Age, median (Quartile 1, Quartile 3)		2.8 (0.9, 10.7)	2.7 (0.8, 10.8)	2.5 (0.9, 10.7)
	Documented asylum status n (%)	44 (18)	6 (1)	7 (1)
Type of admission, n (%)	Outpatient	154 (62)	310 (62)	307 (62)
	Inpatient	96 (38)	192 (38)	191 (38)
Duration of stay, mean (SD)		3.9 (2.3)	3.0 (1.9)	3.6 (1.9)
	WHO measles case classification, n (%)	Laboratory confirmed	182 (73)	
Clinically compatible		65 (26)		
Suspected		3 (1)		
MMR-vaccination status, n (%)	Not vaccinated	153 (61)	95 (19)	108 (22)
	1x	18 (7)	9 (2)	26 (5)
	2x	8 (3)	42 (8)	80 (16)
	Unknown	71 (28)	356 (71)	284 (57)
Site of first visit, n (%)	Hospital A	11 (4)	22 (4)	22 (4)
	Hospital B	32 (13)	52 (10)	65 (13)
	Hospital C	72 (29)	248 (49)	217 (44)
	Hospital D	19 (8)	0 (0)	0 (0)
	Hospital E	26 (10)	41 (8)	49 (10)
	Hospital F	58 (23)	112 (22)	111 (22)
	Hospital G	3 (1)	3 (1)	4 (1)
	Hospital H	14 (6)	0 (0)	0 (0)
Hospital I	12 (5)	18 (4)	24 (5)	

**TABLE 2 |** Patients with repeat visits to the emergency room.

	Measles cases (n = 250)	Non-infectious disease controls (n = 502)	Infectious disease controls (n = 498)
Patients, n (%)	124 (50)	285 (57)	<b>311 (62)<sup>a</sup></b>
Infectious diagnosis, n (%)	90 (73)	<b>166 (58)<sup>a</sup></b>	221 (71)
Outpatient, n (%)	79 (64)	<b>152 (53)<sup>a</sup></b>	192 (62)
Inpatient, n (%)	19 (15)	<b>24 (8)<sup>a</sup></b>	56 (20)
With ≥ 3 visits	33 (27)	<b>35 (12)<sup>a</sup></b>	<b>57 (18)<sup>a</sup></b>
Non-infectious diagnosis, n (%)	76 (61)	<b>220 (77)<sup>b</sup></b>	220 (71)
Outpatient, n (%)	69 (56)	<b>199 (70)<sup>a</sup></b>	196 (63)
Inpatient, n (%)	13 (11)	43 (15)	42 (14)

Number of patients with repeat visits in the 3 years follow-up period, divided into groups by type of diagnosis (infectious, non-infectious), and type of admission (outpatient, inpatient).

Percentages add up to > 100% because some patients had multiple visits.

<sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.001$ , comparing the proportion of patients to cases. Bold values show significant differences.

**TABLE 3 |** Number of repeat visits to the emergency room.

	Measles cases (n = 250)	Non-infectious disease controls (n = 502)	Infectious disease controls (n = 498)
Repeat visits, n	334	680	843
Infectious diagnosis, n (%)	212 (64)	<b>311 (46)<sup>b</sup></b>	<b>464 (55)<sup>a</sup></b>
Outpatient, n (%)	190 (57)	<b>286 (42)<sup>b</sup></b>	<b>398 (47)<sup>a</sup></b>
Inpatient, n (%)	22 (7)	<b>25 (4)<sup>a</sup></b>	66 (8)
Non-infectious diagnosis, n (%)	122 (37)	<b>369 (54)<sup>b</sup></b>	<b>379 (45)<sup>a</sup></b>
Outpatient, n (%)	106 (32)	<b>320 (47)<sup>b</sup></b>	<b>332 (39)<sup>a</sup></b>
Inpatient, n (%)	16 (5)	49 (7)	47 (5)

Number of repeat visits in the 3 years following inclusion, divided into groups by type of diagnosis (infectious, non-infectious) and type of admission (outpatient, inpatient).

<sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.001$ , comparing the proportion of repeat visits to cases. Bold values show significant differences.

distribution of diagnoses at repeat visits when analyzing the total number of visits instead of patients (see Table 3).

### Reasons for Repeat Visits: More Repeated Visits Due to Infections Among Cases Than Among Infectious Disease Controls

Also, when comparing cases to infectious disease controls, differences were present. The proportion of patients with any repeat visit to the hospital was significantly higher in controls [124 (50%) cases vs. 311 (62%) controls,  $p = 0.001$ ]. However, there was no significant difference when these patients were stratified by diagnoses at repeat visits. Though, when analyzing the number of visits per diagnosis category, the proportion of infectious diagnoses was significantly higher in cases [212 (64%) visits in cases vs. 464 (56%) in controls,  $p = 0.01$ ] (see Tables 2, 3).

### Relative Risks for Subsequent Infections Are Increased After Measles

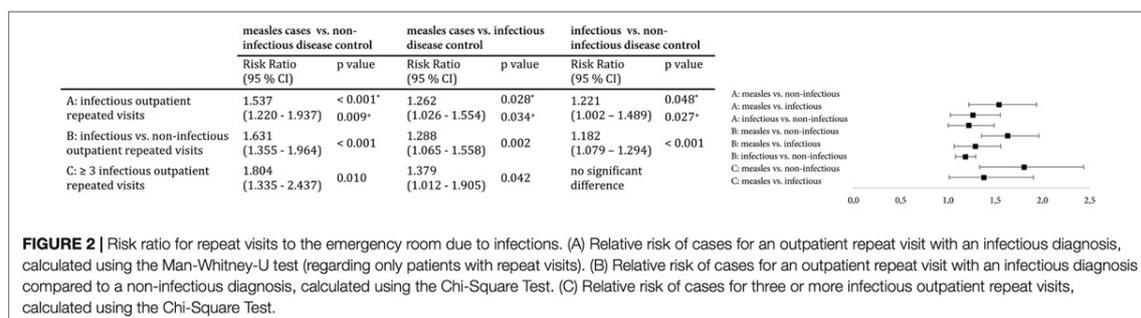
Children post measles who were seen in the emergency room had a risk ratio of 1.6 (95% CI 1.4–2.0,  $p < 0.001$ ) for being diagnosed with an infection compared to non-infectious disease controls and a risk ratio of 1.3 (95% CI 1.1–1.6,  $p = 0.002$ ) compared to infectious disease controls. When comparing the two control groups, infectious disease controls had an increased risk of 1.2 (95% CI 1.1–1.3,  $p < 0.001$ ) for being diagnosed with an infection compared to non-infectious disease controls. Additionally, patients who presented more than three times due to an infectious disease during follow-up accounted for a significantly higher proportion in cases [33 (27%) cases, 35 (12%) non-infectious,  $p < 0.001$ , and 57 (18%) infectious disease controls,  $p = 0.04$ ], with an elevated risk ratio for cases of 1.8 (95% CI 1.3–2.4,  $p = 0.01$ ) compared to non-infectious controls and 1.4 (95% CI 1.0–1.9,  $p = 0.04$ ) compared to infectious controls (see Figure 2).

## DISCUSSION

The Berlin measles outbreak in 2014/2015 constitutes the largest outbreak in Germany during the past 15 years. It offered the unique opportunity to test the hypothesis that there is a

specifically increased rate of infections post measles, compared to effects post other infections, also in high-resource settings. To our knowledge, our results indicate for the first time an elevated relative risk of repeat visits to the emergency room due to infections for children who contracted measles (cases) compared to not only non-infectious (relative risk of 1.6) but also infectious disease controls (relative risk of 1.3). To our knowledge, these data are also the first to demonstrate an increased risk for infections after a geographically as well as temporally confined measles outbreak in a high-resource setting among a genetically and socially highly diverse population.

In the United Kingdom 2,228 children post measles had been investigated through population based data between 1990 and 2014 (26). During a maximum of 5 years follow-up there was an increased relative risk for infections in children after measles compared to children free of measles (26). This relative risk decreased but remained significant, from 1.44 in the first month to 1.15, between 2.5 and 5 years of follow-up (26). Even within our by far smaller sample size of 250 cases we found a comparably increased relative risk for infectious diseases after measles. In 2020, a Swiss study reported on an increased rate of rehospitalization due to infectious diseases for children in the first year who had been hospitalized for measles between 2000 and 2015 (27). The authors found a higher relative risk of 5.2 for rehospitalization due to infections in the first year post measles compared to non-infectious controls (27). However, these results were based on 113 cases only and two non-infectious disease controls per case, with a total of twelve and six children who were readmitted to the hospital, respectively (27). In contrast, within our sample of 250 cases, we saw an increased susceptibility to infections post measles over the whole period of 3 years. Also, we included all repeat visits to the emergency room in our analysis, regardless of the patient's admission to hospital. This allowed a more realistic statistical estimation of the relative risk for further infections. Additionally, we noticed an increased risk ratio for repeat visits due to infections after measles not only compared to non-infectious, but also to infectious disease controls, which was also higher than the risk ratio of infectious compared to non-infectious disease controls, indicating a measles-specific effect on further infections. To our knowledge, no previous study included children with other, non-measles infections as controls. While at least 61% of cases were not vaccinated against measles (documentation in the hospitals'



**FIGURE 2 |** Risk ratio for repeat visits to the emergency room due to infections. (A) Relative risk of cases for an outpatient repeat visit with an infectious diagnosis, calculated using the Man-Whitney-U test (regarding only patients with repeat visits). (B) Relative risk of cases for an outpatient repeat visit with an infectious diagnosis compared to a non-infectious diagnosis, calculated using the Chi-Square Test. (C) Relative risk of cases for three or more infectious outpatient repeat visits, calculated using the Chi-Square Test.

patient management systems was not complete with respect to the vaccination status), vaccination history was hardly ever recorded in controls. All infectious diseases among cases and controls were not vaccine-preventable, with the exception of one visit in each group. So differences between cases and controls cannot be attributed to general differences in the vaccination history. A further strength of our measles cohort is its heterogeneous composition (28, 31, 34). Compared to the detailed studies on T and B cell immunity post measles, based on an ecological sample of socially and geographically highly clustered Dutch children of a community of orthodox protestants, the diverse composition of our sample makes a shallow gene pool as a possible confounder for an increased susceptibility to infections post measles highly unlikely. By including all patients who presented with measles to one of the nine children's hospitals of Berlin, we were able to comprise 35% of all known children infected with measles during the outbreak (31). We found no significant differences in age, documented asylum seekers and residence district between our sample and the city's population that contracted measles at that time.

Germany mainly provides primary pediatric care in private practices and usually only during off hours by emergency rooms in hospitals. Keeping this in mind, our study design has several limitations. First, the sample size was limited to 250 children with measles. Yet, despite this rather small size [at least compared to the United Kingdom-study (26)], differences in repeat visits for infectious diseases and the relative risk for subsequent infections compared to controls were significant. Second, we were not able to collect data on how many repeat visits occurred to pediatricians in private practice. Third, we were not able to identify patients that sought emergency care for any illness following a measles infection diagnosed outside a hospital. Fourth, we must acknowledge that more patients among measles cases were asylum seekers than among controls. It is plausible that these children relocated to places outside Berlin during the 3 years of follow-up after the measles outbreak, adding to the percentage of cases lost to follow-up. Additionally, we found a significantly higher proportion of patients with at least one repeat visit due to non-infectious diagnoses in both control groups, compared to cases. Since the incidence of non-infectious symptoms should be the same in cases and controls, it seems at least possible (if not likely) that we lost a bigger proportion of patients to follow-up in the measles group. Last, we were not able to show a shift toward more severe subsequent infections after measles compared to controls. Although few severe, life-threatening and even deadly infections post measles had been observed in Berlin during or shortly after the outbreak on the individual level, there was no significant increase of severe infections post measles on the population level (28). Additionally, although the control groups show similar patient characteristics and no significant difference in visits due to non-infectious diseases, we recorded significantly more visits due to an infection in the infectious disease compared to the non-infectious disease control group. We assume that the included infectious disease controls might display further undocumented risk factors making these patients more susceptible to infections (or at least to repeat visits due

to infections). Even so, our study demonstrates for the first time that measles cases are at significantly increased risk for subsequent infections, also if compared to controls post other infectious diseases.

Our findings underline the hypothesis that measles is associated with a specifically increased rate of infections in children, even in a high-resource setting like Germany. While measles-induced immune amnesia is considered to cause measles-related mortality particularly in low-resource settings, our study suggests increased post-measles morbidity in children in any country, regardless of medical resources. Our results reinforce the necessity to overcome vaccine hesitancy. Vaccination of > 95% of the population against measles with two doses will not only expedite the rather abstract WHO long-term and global goal to eliminate measles, but immediately lower local measles related all-cause morbidity.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

DB and HB designed the study, had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, and wrote the manuscript. DB collected the data. DB, OS, and HB analyzed the data. HG, RR, VS, BS, PH, AMo, ML, and MB provided access to the hospital patient management systems. SS and AMa provided access to laboratory data. UH, DM-K, HG, RR, SS, AMa, MB, and MM critically revised the manuscript. UH initially proposed to investigate the Berlin measles outbreak of 2014/2015. All authors approved the final manuscript as submitted and agreed to be accountable for all aspects of the work.

## FUNDING

DB was supported by a scholarship of the Konrad-Adenauer Foundation and a doctoral scholarship of the Sonnenfeld Foundation.

## ACKNOWLEDGMENTS

DB presented preliminary results on the following meetings: Congress of the Austrian Society of Pediatrics and Adolescent Medicine 2020 and Congress of the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine 2021.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.896086/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet*. (2022) 399:678–90. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02004-3
- Portnoy A, Jit M, Ferrari M, Hanson M, Brenzel L, Verguet S. Estimates of case-fatality ratios of measles in low-income and middle-income countries: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. (2019) 7:e472–81. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30537-0
- Patel MK, Goodson JL, Alexander JP Jr., Kretsinger K, Sodha SV, Steulet C, et al. Progress toward regional measles elimination - Worldwide, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2020) 69:1700–5. doi: 10.15585/mmwr.mm6945a6
- Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine*. (2014) 32:2150–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.081
- MacDonald NE. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. (2015) 33:4161–4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036
- The Lancet Child Adolescent Health. Vaccine hesitancy: a generation at risk. *Lancet Child Adolescent Health*. (2019) 3:281. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30092-6
- World Health Organization [WHO]. *Immunization Agenda 2030 (1 April 2020) [10.02.2021]*. Geneva: World Health Organization (2021).
- World Health Organization [WHO]. *World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the Sdgs, Sustainable Development Goals*. Geneva: World Health Organization (2020).
- World Health Organization [WHO]. *WHO Vaccine-Preventable Diseases: Monitoring System. 2020 Global Summary [updated 12.10.2020.10.02.2021]*. Geneva: World Health Organization (2020).
- Hill HA, Yankey D, Elam-Evans LD, Singleton JA, Pingali SC, Santibanez TA. Vaccination coverage by age 24 months among children born in 2016 and 2017 - national immunization survey-child, United States, 2017–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2020) 69:1505–11. doi: 10.15585/mmwr.mm6942a1
- Pirquet CV. Das Verhalten Der Kutanen Tuberkulinreaktion Während Der Masern. *Dtsch Med Wochenschr*. (1908) 34:1297–300.
- Home F. *An Inquiry into the Nature, Cause, and Cure of the Croup*. Edinburgh: A. Kincaid and J. Bell (1765). p. 15, 35, 41
- Notkins AL, Mergenhagen SE, Howard RJ. Effect of virus infections on the function of the immune system. *Annu Rev Microbiol*. (1970) 24:525–38. doi: 10.1146/annurev.mi.24.100170.002521
- Lischner HW. Viral suppression of delayed hypersensitivity. *J Pediatr*. (1972) 80:174–7. doi: 10.1016/s0022-3476(72)80489-x
- de Vries RD, McQuaid S, van Amerongen G, Yüksel S, Verburgh RJ, Osterhaus AD, et al. Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog*. (2012) 8:e1002885. doi: 10.1371/journal.ppat.1002885
- Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of Bcg, Dtp, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. (2016) 355:i5170. doi: 10.1136/bmj.i5170
- Moss WJ. Measles. *Lancet*. (2017) 390:2490–502. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31463-0
- Mina MJ. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. *J Infect*. (2017) 74:S10–7. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30185-8
- Laksono BM, de Vries RD, Verburgh RJ, Visser EG, de Jong A, Fraaij PLA, et al. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nat Commun*. (2018) 9:4944. doi: 10.1038/s41467-018-07515-0
- Mina MJ, Kula T, Leng Y, Li M, de Vries RD, Knip M, et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. (2019) 366:599–606. doi: 10.1126/science.aay6485
- Petrova VN, Sawatsky B, Han AX, Laksono BM, Walz L, Parker E, et al. Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles. *Sci Immunol*. (2019) 4:eaay6125. doi: 10.1126/sciimmunol.aay6125
- de Swart RL, Ludlow M, de Witte L, Yanagi Y, van Amerongen G, McQuaid S, et al. Predominant infection of Cd150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of Macaques. *PLoS Pathog*. (2007) 3:e178. doi: 10.1371/journal.ppat.0030178
- Nelson AN, Putnam N, Hauer D, Baxter VK, Adams RJ, Griffin DE. Evolution of T Cell responses during measles virus infection and RNA clearance. *Sci Rep*. (2017) 7:11474. doi: 10.1038/s41598-017-10965-z
- Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-Term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. (2015) 348:694–9. doi: 10.1126/science.aaa3662
- Le NTH, Ho NT, Grenfell B, Baker S, Geskus RB. Biphasic pattern in the effect of severe measles infection; the difference between additive and multiplicative scale. *BMC Infect Dis*. (2021) 21:1249. doi: 10.1186/s12879-021-06930-x
- Gadron K, Dodd CN, Masclee GMC, de Ridder MAJ, Weibel D, Mina MJ, et al. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched Cohort Study using data from the thin general practice database in the UK. *BMJ Open*. (2018) 8:e021465. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021465
- Behrens L, Cherry JD, Heining U. The susceptibility to other infectious diseases following measles during a three year observation period in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J*. (2020) 39:478–82. doi: 10.1097/inf.0000000000002599
- Robert Koch-Institut. *Berliner Masernausbuch 2014/2015*. Berlin: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung (2015).
- Kühne A, Gilsdorf A. [Infectious Disease Outbreaks in Centralized Homes for Asylum Seekers in Germany from 2004–2014]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. (2016) 59:570–7. doi: 10.1007/s00103-016-2332-9
- Santibanez S, Hübschen JM, Ben Mamou MC, Muscat M, Brown KE, Myers R, et al. Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase. *Clin Microbiol Infect*. (2017) 23:516–23. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.030
- Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, Mankertz A, Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*. (2017) 22:30599. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599
- Bitzegeio J, Majowicz S, Matysiak-Klose D, Sagebiel D, Werber D. Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill*. (2019) 24:1800529. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.17.1800529
- Arendt F, Scherr S. News-stimulated public-attention dynamics and vaccination coverage during a measles outbreak: an observational study. *Soc Sci Med*. (2020) 265:113495. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113495
- Berlin-Brandenburg AFS. *Statistischer Bericht / A / I / 5. Einwohnerinnen Und Einwohner Im Land Berlin*. Berlin: (2015). Available online at: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/BBHeft\\_mods\\_00018984](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/BBHeft_mods_00018984)

**Conflict of Interest:** HB is an associated member of the standing committee on vaccination against measles at the Robert Koch Institute. DM-K is a member of the standing committee on vaccination against measles at the Robert Koch Institute. AMA and SS are consulting members of the standing committee on vaccination at the Robert Koch Institute. UH is a member of the standing committee on vaccination at the Robert Koch Institute.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Bühl, Staudacher, Santibanez, Rossi, Girschick, Stephan, Schmidt, Hundsdoerfer, von Moers, Lange, Barker, Mall, Heining, Matysiak-Klose, Mankertz and von Bernuth. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **11 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 12 Publikationsliste

1. Bühl D, Santibanez S, Kallinich T, Mankertz A, von Bernuth H. Wie schützen wir Säuglinge gegen Masern? *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020; 168(10):950-950.
2. Bühl D, Staudacher O, Santibanez S, Rossi R, Girschick H, Stephan V, Schmidt B, Hundsdorfer P, von Moers A, Lange M, Barker M, Mall MA, Heining U, Matysiak-Klose D, Mankertz A, von Bernuth H. Specifically Increased Rate of Infections in Children Post Measles in a High Resource Setting. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10

## 13 Danksagung

Zu aller erst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Horst von Bernuth herzlich für die Überlassung des Themas und hervorragende Betreuung danken. Eine intensive und wertschätzende Betreuung mit wöchentlichen Treffen und allzeit zuverlässiger Erreichbarkeit erfahren zu können war für mich ein Privileg, von dem ich weiß, dass es nicht selbstverständlich ist.

Ich möchte Prof. Dr. Annette Mankertz für die weitere Betreuung und den Kolleginnen Dr. Sabine Santibanez und Dr. Dorothea Matysiak-Klose für die Unterstützung und gewissenhafte Beantwortung meiner diversen Fragen labortechnischer und epidemiologischer Art danken.

Dr. Olga Staudacher möchte ich herzlich für die umfassende Beratung, das aktive Mitdenken und statistische Rechnungen danken. Obwohl sie erst später zu diesem Projekt dazugestoßen ist wäre die Arbeit ohne sie rückblickend undenkbar gewesen.

Prof. Dr. Ulrich Heiniger danke ich für die Inspiration für das Forschungsthema und die Beratung insbesondere in der Anfangsphase der Arbeit.

Natürlich danke ich auch den an der Publikation beteiligten Chefärzte und Chefärztinnen der Berliner Kinderkliniken ohne welche diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ferner danke ich der Sonnenfeldstiftung für die Unterstützung meiner Promotion.

Meinen Eltern Sharon Kam und Gregor Bühl danke ich für alles was sie mir ermöglicht haben. Auch wenn wir uns meist seltener gesehen haben als beidseits gewünscht wusste ich immer, dass ich auf sie zählen kann.

Meiner Schwester Natalie Bühl danke ich für das Korrekturlesen trotz eigener Deadlines und Ausbessern meiner nicht vorhandenen Grammatikkenntnissen.

Meiner Freundin Anne Radauer-Plank möchte ich für die zahlreichen Stunden des Mitdenkens, Formulierens und dem Aushalten mancher frustrierender Momente danken. In den fast vier Jahren für diese Arbeit konnte ich mich immer ohne Nachfragen auf sie verlassen.

Für meinen Großvater Zvi Kam.